|  |  |
| --- | --- |
| RO | Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Yuflyma, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (VR/0000255330).  Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yuflyma> |

**ANEXA I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută doză unică de 0,4 ml conţine adalimumab 40 mg.

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Fiecare stilou injector preumplut doză unică de 0,4 ml conţine adalimumab 40 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

1. **FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la brun deschis.

1. **DATE CLINICE**
   1. **Indicații terapeutice**

Poliartrită reumatoidă

Yuflyma în asociere cu metotrexat, este indicat pentru:

* tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienţii adulţi, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
* tratamentul poliartritei reumatoide active, severe şi progresive, la pacienţii adulţi netrataţi anterior cu metotrexat.

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

S-a demonstrat că adalimumabul reduce rata progresiei distrucţiei articulare evidenţiată radiologic şi ameliorează funcţionalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Artrită juvenilă idiopatică

*Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară*

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

*Artrită asociată entezitei*

Yuflyma este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional sau care au intoleranţă la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Spondiloartrită axială

*Spondilită anchilozantă (SA)*

Yuflyma este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante active severe, la pacienţi adulţi, atunci când răspunsul la tratamentul convenţional este inadecvat.

*Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante*

Yuflyma este indicat în tratamentul adulţilor cu spondiloartrită axială severă fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, dar cu semne obiective de inflamaţie manifestate prin valori crescute ale PCR şi/sau RMN, care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranţă la antiinflamatoarele nesteroidiene.

Artrită psoriazică

Yuflyma este indicat în tratamentul artritei psoriazice active şi progresive, la pacienţii adulţi, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat.

La pacienţii cu subtipul de boală poliarticulară simetrică s-a demonstrat prin folosirea razelor X că adalimumabul reduce rata de progresie a afectării articulaţiilor periferice (vezi pct.5.1) şi îmbunătăţeşte activitatea fizică.

Psoriazis

Yuflyma este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

Hidradenită supurativă (HS)

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

Boală Crohn

Yuflyma este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienţii adulţi care nu au răspuns la un tratament corespunzător şi complet cu medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare; sau la pacienţii care au intoleranţă la acest tratament sau cărora le este contraindicat din motive medicale.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Yuflyma 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 convenţional, inclusiv la tratamentul nutriţional iniţial şi la medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare, sau la pacienţii care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colită ulcerativă

Yuflyma este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienţii adulţi care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional, inclusiv la corticosteroizi şi 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

Uveită

Yuflyma este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare şi 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.

Copii și adolescenți cu uveită

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

* 1. **Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Yuflyma trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor pentru care este indicat Yuflyma. Înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma, medicii oftalmologi sunt sfătuiţi să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experienţă în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienţii trataţi cu Yuflyma trebuie să primească Cardul de reamintire pentru pacient.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienţii pot să-şi autoadministreze Yuflyma dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat şi dacă se asigură supravegherea medicală în funcţie de necesităţi.

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

Doze

*Poliartrită reumatoidă*

Doza recomandată de Yuflyma pentru pacienţii adulţi 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 Yuflyma.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilaţi, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Yuflyma. În ceea ce priveşte asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct.4.4 şi 5.1.

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

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

*Întreruperea administrării*

Întreruperea administrării dozei poate fi necesară, de exemplu înainte de intervenţii chirurgicale sau dacă apare o infecţie gravă.

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

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

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

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, 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 Yuflyma recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.

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

După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut un răspuns adecvat la utilizarea Yuflyma 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Beneficiile şi riscurile continuării tratamentului cu 40 mg administrat săptămânal sau 80 mg la două săptămâni trebuie reevaluate atent în cazul unui pacient care nu răspunde adecvat după creşterea frecvenţei dozei (vezi pct.5.1). Dacă se obţine un răspuns adecvat la doza de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, doza poate fi scăzută ulterior la 40 mg la două săptămâni.

*Hidradenită supurativă*

Doza recomandată de Yuflyma pacienţii adulţi cu hidradenită supurativă (HS) este iniţial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub formă de patru injecţii a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecţii a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15 (administrată sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi). Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi). Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Yuflyma. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Yuflyma, pacienţii să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

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

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

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

*Boală Crohn*

La iniţierea tratamentului, doza de Yuflyma recomandată pentru pacienţii adulţi cu boala Crohn moderată până la severă este de 80 mg în săptămâna 0, urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii a 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi), cu atenţionarea că riscul apariţiei reacţiilor adverse este mai mare la iniţierea tratamentului.

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

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

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

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

*Colită ulcerativă*

Dozele de Yuflyma recomandate în faza de inducţie pentru pacienţii adulţi cu colită ulcerativă forma moderată până la severă, este de 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii pe zi, timp de două zile consecutive) şi 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi). După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecţiei subcutanate.

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

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

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

*Uveită*

Doza de Yuflyma iniţială 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 Yuflyma 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 iniţierea tratamentului cu Yuflyma.

Se recomandă ca beneficiul și riscul 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*

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

Copii și adolescenți

*Artrită juvenilă idiopatică*

*Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani*

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

**Tabelul 1. Doza de Yuflyma pentru pacienţii cu Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară**

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **Doza** |
| 10 kg până la < 30 kg | 20 mg la două săptămâni |
| ≥ 30 kg | 40 mg la două săptămâni |

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienţii care nu au răspuns în această perioadă.

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

*Artrită asociată entezitei*

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

**Tabelul 2. Doza de Yuflyma la pacienți cu artrită asociată entezitei**

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **Doza** |
| 15 kg până la < 30 kg | 20 mg la două săptămâni |
| ≥ 30 kg | 40 mg la două săptămâni |

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

*Artrita psoriazică și spondiloartrita axială, inclusiv spondilită anchilozant*ă

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

*Psoriazis în plăci la copii și adolescenți*

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

**Tabelul 3. Doza de Yuflyma la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci**

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **Doza** |
| 15 kg până la < 30 kg | Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. |
| ≥ 30 kg | Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. |

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

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu adalimumab, 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 indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 4 ani

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

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

Doza de Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Yuflyma, pacienţii să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

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

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

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

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

*Boală Crohn la copii și adolescenți*

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

**Tabelul 4. Doză de adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu boala Crohn**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **Doza de inducție** | **Doza de întreţinere începând cu săptămâna 4** |
| < 40 kg | * 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2   În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conştientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducţie, poate fi utilizată următoarea doză:   * 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 | 20 mg la două săptămâni |
| ≥ 40 kg | * 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2   În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conştientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducţie, poate fi utilizată următoarea doză:   * 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 | 40 mg la două săptămâni |

|  |
| --- |
|  |

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

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

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

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

*Colita ulcerativă la copii și adolescenți*

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

**Tabelul 5. Doza de Yuflyma pentru pacienți 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 Yuflyma ar 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 adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

*Copii și adolescenți cu uveită*

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

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

**Tabelul 6. Doza de Yuflyma la pacienţii copii și adolescenți cu uveită**

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **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 Yuflyma, o doză de încărcare de 40 mg la pacienți cu greutatea < 30 kg sau de 80 mg la pacienți

cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

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

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

Mod de administrare

Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Instrucţiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Yuflyma este disponibil și sub alte forme de prezentare.

* 1. **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii menţionaţi la pct. 6.1.

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

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

* 1. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie clar înregistrate.

Infecții

Pacienţii care utilizează antagonişti TNF au un risc crescut de apariţie a infecţiilor severe. Alterarea funcţiei pulmonare creşte riscul de apariţie a infecţiilor. Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi atent în vederea detectării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu Yuflyma. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Yuflyma nu trebuie iniţiat în cazul pacienţilor cu infecţii active, inclusiv infecţii cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma, trebuie luate în considerare riscul şi beneficiile tratamentului în cazul pacienţilor care au fost expuşi la tuberculoză şi a pacienţilor care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte infecţii oportuniste*).

Pacienţii care dezvoltă o nouă infecţie pe durata tratamentului cu Yuflyma trebuie monitorizaţi atent şi supuşi unei evaluări complete a diagnosticului Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecţie gravă sau sepsis şi trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecţia este controlată. Este necesară prudenţă din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Yuflyma la pacienţii cu antecedente de infecţii recidivante sau cu boli de fond care pot predispune la infecţii, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

*Infecţii grave*

S-au raportat infecţii grave, inclusiv sepsis cauzat de infecţii bacteriene, micobacteriene, infecţii micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecţii oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza şi pneomocistoza, la pacienţii care utilizează adalimumab.

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

*Tuberculoză*

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

Înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma, toţi pacienţii trebuie evaluaţi pentru depistarea tuberculozei active şi inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienţilor, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum şi tratament imunosupresor anterior şi/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacţia la tuberculină şi radiografia toracică) trebuie efectuate la toţi pacienţii (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea şi rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe Cardul de reamintire pentru pacient. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariţiei rezultatelor fals negative ale intradermoreacţiei la tuberculină, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

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

În toate situaţiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenţie 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 Yuflyma trebuie iniţiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma la pacienţii cu mai mulţi factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum şi la pacienţii 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 pacienţii trataţi cu adalimumab. Unii pacienţi care au fost trataţi cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu adalimumab.

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

*Alte infecții oportuniste*

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

Trebuie suspectată o infecţie micotică invazivă în cazul pacienţilor care prezintă semne şi simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpiraţii, tuse, dispnee şi/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoţite sau nu de şoc şi trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Yuflyma. La aceşti pacienţi, diagnosticarea şi administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienţilor cu infecţii micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienţii cărora li se administrează antagonişti de TNF, inclusiv adalimumab şi care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafaţă pozitiv). Unele cazuri au avut au avut o evoluţie letală. Înaintea iniţierii tratamentului cu Yuflyma, pacienţii trebuie testaţi din punct de vedere a prezenţei infecţiei VHB. Pentru pacienţii cu test pozitiv pentru infecţia cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experienţă în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Yuflyma trebuie atent monitorizaţi în ceea ce priveşte semnele şi simptomele infecţiei active cu VHB în timpul tratamentului şi câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienţii purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagonişti de TNF. Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă la pacienţii la care apare reactivarea hepatitei B şi trebuie iniţiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susţinere adecvat

Evenimente neurologice

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

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacţii alergice grave asociate cu utilizarea adalimumabului. În timpul studiilor clinice, reacţiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente. După administrarea adalimumab, au fost raportate reacţii alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacţie anafilactică sau altă reacţie alergică gravă, administrarea de Yuflyma trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluşi 64 pacienţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab, nu s-a evidenţiat scăderea hipersensibilităţii de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK, efectoare, de monocite/macrofage şi de neutrofile.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniştii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecţiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienţilor care au primit antagonişti TNF comparativ cu pacienţii din grupul de control. Totuşi, incidența a fost rară. În observaţiile de după punerea pe piaţă, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF. Există o creştere a riscului iniţial privind apariţia limfoamelor şi a leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă şi de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariţiei limfoamelor, leucemiei şi a altor afecţiuni maligne la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă, s-au raportat afecţiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenţi şi tineri (cu vârsta de până la 22 ani) trataţi cu antagonişti TNF (tratament iniţiat la vârsta ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecţiuni maligne şi au inclus afecţiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariţiei afecţiunilor maligne la copiii şi adolescenţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecţiune cu evoluţie gravă şi de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienţii tineri cărora li se administra concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecţiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenţie riscul potenţial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Yuflyma. Nu poate fi exclus riscul de apariţie a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu Yuflyma (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienţi cu afecţiuni maligne în antecedente sau pacienţi care au continuat tratamentul cu adalimumab după apariţia de boli maligne în timpul acestui tratament Astfel, trebuie luate precauţii suplimentare atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu Yuflyma la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma și în timpul tratamentului, toţi pacienţii şi mai ales pacienţii cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienţii cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinaţi pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom şi carcinom cu celule Merkel la pacienţii 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 pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecţiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toţi pacienţii aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagonişti TNF la pacienţii BPOC precum şi la pacienţii cu risc crescut pentru afecţiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaşte dacă tratamentul cu adalimumab influenţează riscul de apariţie al displaziei sau al cancerului de colon. Toţi pacienţii cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienţi cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară) sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testaţi pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament şi 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 antagonişti de TNF. În cazul folosirii adalimumab au fost raportate reacţii adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toţi pacienţii care primesc Yuflyma trebuie atenţionaţi să solicite imediat consult medical dacă apar semne şi simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Yuflyma trebuie luată în considerare în cazul pacienţilor care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecţi adulţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 şi la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecţiei de către vaccinurile cu virus viu la pacienţii care primesc adalimumab.

Se recomandă ca pacienţii pediatrici, dacă este posibil, să fie aduşi la zi cu imunizările, în concordanţă cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma.

Pacienţii trataţi cu Yuflyma pot primi vaccinările curente, cu excepţia vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu, vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii determinate de insuficienţa cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive la pacienţii care au primit tratament cu adalimumab. Yuflyma trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Yuflyma este contraindicată în cazul insuficienţei cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Yuflyma trebuie întrerupt la pacienţii la care apar simptome noi de insuficienţă cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

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

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra şi un alt

antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecţii grave fără evidenţierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacţii adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept şi anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea şi în cazul administrării concomitente de anakinra şi un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab şi anakinra. (Vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri (de exemplu anakinra şi abatacept) sau alţi antagonişti TNF, din cauza creşterii riscului de apariţie a infecţiilor, inclusiv a infecţiilor grave şi a altor potenţiale interacţiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale

Există experienţă limitată cu privire la siguranţa procedurilor chirurgicale la pacienţii trataţi cu adalimumab. Dacă se intenţionează să se efectueze o intervenţie chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătăţire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenţie chirurgicală în timpul tratamentului cu Yuflyma, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecţiilor şi trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experienţă limitată privind siguranţa la pacienţii la care se efectuează artroplastie şi sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

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

Vârstnici

La pacienţii cu vârsta peste 65 ani trataţi cu adalimumab, frecvenţa infecţiilor severe a fost mai mare (3,7%) decât la pacienţii cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluţie letală. Este necesară atenţie deosebită în ceea ce priveşte riscul de infecţie 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 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

* 1. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Adalimumab a fost studiat la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, cât şi la pacienţi care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumab a fost administrat împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea adalimumab în monoterapie Administrarea adalimumab fără metotrexat a determinat creşterea formării de anticorpi, creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de adalimumab cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagonişti TNF”).

Administrarea simultană de adalimumab cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagonişti TNF”).

* 1. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile cu potenţial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariţia sarcinii şi să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puţin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Yuflyma.

Sarcina

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

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Criteriul final principal de evaluare a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare de evaluare, 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 maimuţe, 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 acţiunii medicamentului de inhibare a inhibării TNFα. În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară şi este prezent în serul nou născuţilor femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecinţă, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut de infecţii. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție 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 consecinţă, Yuflyma poate fi folosit în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind efectele adalimumab asupra fertilității.

* 1. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

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

* 1. **Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumab a fost studiat la 9506 pacienţi în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate şi deschise pe o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienţi cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) precum şi pacienţi cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă şi uveită. În studii controlate pivot au fost implicaţi 6089 pacienţi care au primit adalimumab şi 3801 pacienţi care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

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

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate sunt infecţiile (cum sunt rinofaringită, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită), reacţiile la locul de injecţie (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem), cefalee şi durere musculoscheletică.

S-au raportat reacţii adverse grave la adalimumab. Antagoniştii TNF, cum este adalimumab, afectează

sistemul imunitar şi utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecţiilor şi a cancerului. S-au raportat de asemenea la utilizarea de adalimumab, infecţii letale și ameninţătoare de viaţă (inclusiv sepsis, infecţii oportuniste şi TB), reactivarea hepatitei B (HVB) şi variate malignităţi (inclusiv leucemie, limfom şi limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

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

Copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvenţă şi tip, cu cele întâlnite la adulţi.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Următoarea listă cu reacţii adverse are la bază experienţa din studiile clinice şi de după punerea pe piaţă şi este prezentată în funcţie de sistemele şi organele afectate, precum şi de frecvenţă în tabelul 7: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1.000 și < 1/100); rare (≥ 1/10.000 și < 1/1.000); şi cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvenţa, efectele adverse sunt menţionate în ordinea descrescândă a gravităţii. Au fost incluse şi reacţiile adverse cu frecvenţa cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicaţii. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme şi organe” apare un asterix (\*) dacă se găsesc informaţii suplimentare şi la punctele 4.3, 4.4 şi 4.8.

**Tabelul 7 Reacții adverse**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aparate, sisteme și organe** | **Frecvența** | **Reacția adversă** |
| Infecții și infestări\* | Foarte frecvente | Infecţii ale tractului respirator (inclusiv infecţii ale tractului respirator inferior şi superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită şi 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, diverticulită1) |
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)\* | Frecvente | Cancer cutanat, excluzând melanomul (inclusiv carcinomul cu celule bazale şi carcinomul cu celule scuamoase),  tumori benigne |
| Mai puțin frecvente | Limfom\*\*,  tumori solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian),  melanom\*\* |
| Rare | Leucemie1) |
| Cu frecvență necunoscută | Limfom hepatosplenic cu celule T1),  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 | Sarcoidoză1), vasculită |
| Rare | Anafilaxie1) |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Foarte frecvente | Creşterea lipidelor serice |
| Frecvente | Hipopotasemie,  creșterea acidului uric,  modificări ale concentrației serice a sodiului,  hipocalcemie,  hiperglicemie,  hipofosfatemie,  deshidratare |
| Tulburări psihice | Frecvente | Alterarea dispoziţiei (inclusiv depresie), anxietate,  Insomnie |
| Tulburări ale sistemului nervos\* | Foarte frecvente | Cefalee |
| Frecvente | Parestezie (inclusiv hipoestezie),  migrenă,  compresie radiculară |
| Mai puțin frecvente | Accident vascular cerebral1),  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,  țiuit în urechi |
| Tulburări cardiace | Frecvente | Tahicardie |
| Mai puțin frecvente | Infarct miocardic1),  aritmie,  insuficiență cardiacă congestivă |
| Rare | Stop cardiac |
| Tulburări vasculare | Frecvente | Hipertensiune arterială,  hipereremie facială,  hematom |
| Mai puțin frecvente | Anevrism aortic,  obstrucții arteriale,  tromboflebită |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Frecvente | Astm bronșic,  dispnee,  tuse |
| Mai puțin frecvente | Embolism pulmonară1),  boală pulmonară interstițială,  boală pulmonară obstructivă cronică,  pneumopatie,  revărsat pleural1) |
| Rare | Fibroză pulmonară1) |
| 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 intestinală1) |
| Tulburări hepatobiliare\* | Foarte frecvente | Creşterea enzimelor hepatice serice |
| Mai puțin frecvente | Colecistită și colelitiază,  steatoză hepatică,  creșterea bilirubinei serice |
| Rare | Hepatită,  reactivare a hepatitei B1),  hepatită autoimună1) |
| Cu frecvență necunoscută | Insuficiență hepatică1) |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Foarte frecvente | Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă) |
| Frecvente | Apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmaplantar)1), urticarie, vânătăi (inclusiv purpură),  dermatită (inclusiv eczemă),  onicoclazie,  hiperhidroză alopecie1),  prurit |
| Mai puțin frecvente | Transpirații nocturne,  răni |
| Rare | Eritem polimorf1),  sindrom Stevens-Johnson1),  edem angioneurotic1),  vasculită cutanată1),  reacţia cutanată de tip lichenoid1) |
| Cu frecvență necunoscută | Agravare a simptomelor dermatomiozitei1) |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Foarte frecvente | Dureri musculare și osoase |
| Frecvente | Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice) |
| Mai puțin frecvente | Rabdomioliză,  lupus eritematos sistemic |
| Rare | Sindrom asemănător lupusului1) |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Frecvente | Insuficiență renală,  hematurie |
| Mai puțin frecvente | Nicturie |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | Mai puțin frecvente | Disfuncție erectilă |
| Tulburări generale și  la nivelul locului  de administrare\* | Foarte frecvente | Reacție la locului injectării (inclusiv eritem la locul injectării) |
| Frecvente | Dureri la nivelul toracelui,  edem,  febră1) |
| Mai puțin frecvente | Inflamație |
| Investigații diagnostice | Frecvente | Tulburări ale coagulării şi ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parţială activată),  test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar),  creşterea lactat dehidrogenazei serice |
| Cu frecvență necunoscută | Creștere în greutate2) |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Frecvente | Tulburări ale vindecării |

\* informaţii suplimentare se găsesc şi la punctele 4.3, 4.4 şi 4.8

\*\* inclusiv studiile deschise extinse

1) inclusiv datele din raportările spontane

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

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranţă pentru pacienţii cu HS trataţi cu adalimumab săptămânal a fost în concordanță cu profilul de siguranţă cunoscut al adalimumab.

Uveită

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Reacții la locul injectării*

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, 12,9% dintre pacienţii trataţi cu adalimumab au prezentat reacţii la locul injectării (eritem şi/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacţie), comparativ cu 7,2% din pacienţi cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ În general, reacţiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

*Infecții*

În studiile clinice pivot controlate la adulţi şi copii, rata infecţiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu adalimumab şi de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu placebo şi comparator activ. Infecţiile au fost reprezentate în primul rând de rinofaringită, infecţii de tract respirator superior şi sinuzită. Majoritatea pacienţilor au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecţiilor.

Incidenţa infecţiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienţilor trataţi cu adalimumab şi de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi comparator activ.

În studiile clinice controlate şi deschise la adulţi, copii şi adolescenţi la care s-a folosit adalimumab, au fost raportate infecţii grave (inclusiv infecţii letale care au apărut rar), inclusiv tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară şi cu localizări extra-pulmonare) şi infecţii oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extra-pulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză şi listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului şi poate reflecta recrudescenţa unei boli latente.

*Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative*

Nu s-a observat nicio afecţiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienţi copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienţi. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienţi copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecţiune malignă la 192 pacienţi copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienţi. Într-un studiu cu adalimumab la pacienţi copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecţiune 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 la adulţi cu adalimumab la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă şi uveită cu o durată de cel puţin 12 săptămâni, s-au observat afecţiunile maligne altele decât limfomul şi cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporţie de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani–pacienţi dintre 5291 pacienţi trataţi cu adalimumab (interval de încredere 95 %), *versus* o proporţie de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienţi dintre 3444 pacienţi din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab şi 3,8 luni pentru pacienţii grupului control). Proporţia de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu adalimumab (interval de încredere 95 %) şi de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporţie de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu adalimumab (interval de încredere 95%) şi 0, 6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95 %) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi de 0,6 (0,1 - 4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control.

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

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

După punerea pe piaţă au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

*Autoanticorpi*

În cadrul studiilor I-V, pacienţilor 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 pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 8,1 % din pacienţii care au primit placebo şi comparator activ, care iniţial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienţi din cei 3441 trataţi cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă şi artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienţilor 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 hepatobililiare*

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienţi cu poliartrită reumatoidă şi cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 şi 104 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 3,7 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 1,6 % dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienţi cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani şi la pacienţi cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 6,1 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 1,3 % dintre pacienţii din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creştere a ALT ≥ 3 × 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 pacienţi cu boală Crohn şi colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind de la 4 la 52 săptămâni. Creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 0,9 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 0,9% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienţi copii și adolescenți cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea şi siguranţa a două scheme de tratament de întreţinere ajustate în funcţie de greutate care au urmat tratamentului de inducţie ajustat în funcţie de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creşterea ALT ≥ 3 × LNS la 2,6 % (5/192) dintre toţi pacienții din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la inițierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienţi cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 24 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 1,8 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 1,8 % dintre pacienţii din grupul de control.

Nicio creştere a ALT ≥ 3 ×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 iniţiale de 160 mg în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni din săptămâna4), la pacienţi cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 16 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 0,3 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 0,6% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate cu adalimumab cu durată de până la 80 săptămâni (doze iniţiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienţi adulți cu uveită trataţi cu adalimumab, expunerea mediană a fost de 166,5 zile şi respectiv de 105,0 zile la pacienţii din grupul control, iar creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 2,4 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 2,4% dintre pacienţii 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 ≥ 3 X LSN la 1,1% (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice pentru toate indicaţiile, pacienţii cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici şi, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii şi au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piaţă a medicamentului, la pacienţii care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficienţă hepatică, precum şi afecţiuni hepatice mai puţin severe, care pot preceda insuficienţa hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulţi, s-a observat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse legate de malignitate şi de infecţii grave atunci când se utilizează concomitent adalimumab şi azatioprină/6-mercaptopurină în comparaţie cu utilizarea adalimumabului în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

* 1. **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 faţă de doza recomandată.

1. **PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**
   1. **Proprietăți farmacodinamice**

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

Yuflyma 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 şi neutralizează funcţia biologică a TNF blocând interacţiunea acestuia cu receptorii TNF p55 şi p75 de pe suprafaţa celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacţiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderenţă răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 şi ICAM-1 cu un un CI50 de 0,1-0,2 Nm).

Efecte farmacodinamice

La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu adalimumab, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanţilor de fază acută a inflamaţiei

(proteina C reactivă (CRP) și rata de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile iniţiale. Concentraţiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 şi MMP-3) care determină remodelarea ţesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienţii trataţi cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamaţiei cronice.

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

Eficacitate și siguranță clinică

*Poliartrita reumatoidă*

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 de pacienţi în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea şi siguranţa adalimumab în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienţi au fost trataţi o perioadă de până la 120 luni. Durerea la locul de injecție la administrarea de adalimumab 40 mg/0,4 ml a fost evaluată în două studii randomizate, încrucişate cu două perioade de control activ, în regim simplu-orb.

Studiul PR I a evaluat 271 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă,

cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate şi la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranţă la metotrexat) nu a fost suficient de eficace şi la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg de adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR II a evaluat 544 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă,

cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Dozele de 20 sau 40 mg de adalimumab au fost administrate prin injecție subcutanată 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 aceeaşi perioadă. Nu a fost permis niciun alt medicament antireumatic modificator de boală.

Studiul PR III a evaluat 619 pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5-25 mg sau care manifestau intoleranţă la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu injecții cu placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 de săptămâni, 457 de pacienţi au fost înrolaţi într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab 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 siguranţa medicamentului la 636 pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admişi în studiu fie pacienţi care nu mai fuseseră niciodată trataţi cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienţi care şi-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiţia ca acesta să fie menţinut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină şi/sau săruri de aur. Pacienţii au fost randomizaţi cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR V a evaluat 799 pacienţi adulţi, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienţi netrataţi anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce priveşte 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 şi metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. După terminarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienţi au fost înrolaţi într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiile RP VI și VII au evaluat câte 60 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care au avut vârsta ≥ 18 ani. Pacienţii înrolaţi au fost fie utilizatori actuali ai adalimumab 40 mg/0,8 ml şi au evaluat media durerii la locul de injecție ca cel puţin 3 cm (pe o scală VAS de la 0 la 10 cm) sau au fost pacienţi care nu au mai fost tratați anterior cu medicamente biologice și care au început un tratament cu adalimumab 40 mg/0,8 ml. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi o doză unică de adalimumab 40 mg/0,8 ml sau adalimumab 40 mg/0,4 ml, urmate de o singură injecție a tratamentului opus la următoarea doză.

Criteriul principal final al studiilor PR I, II şi III şi obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienţi care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcţie de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Criteriul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile PR III şi V au avut un criteriu final suplimentar la 52 săptămâni şi anume întârzierea progresiei bolii (evidenţiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut drept criteriu primar final şi modificarea calităţii vieţii. Criteriul principal final de evaluare în studiile RP VI și VII a fost durerea la locul de injecție, imediat după injecție, măsurată folosind o scală VAS de la 0 la 10 cm.

*Răspunsul ACR*

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

**Tabelul 8**

**Răspunsuri ACR în cadrul studiilor placebo-   
(procentul de pacienţi)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Răspuns | Studiul PR Ia\*\* | | Studiul PR IIa\*\* | | Studiul PR IIIa\*\* | |
| Placebo/  MTXc  n=60 | Adalimumabb/ MTXc  n=63 | Placebo  n=110 | Adalimumabb  n=113 | Placebo/  MTXc n=200 | Adalimumabb/ MTXc  n=207 |
| ACR 20 | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 6 luni |
| 12 luni | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 luni | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 luni | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 luni | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 luni | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | 4,5 % | 23,2 % |

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

b 40 mg adalimumab administrat o dată la două săptămâni

c MTX = metotrexat

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

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

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienţilor care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluaţi, au menţinut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienţi care au fost randomizaţi cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienţi au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceştia, 86 pacienţi (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienţi (63,2 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR50 şi 41 pacienţi (36 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienţi, 81 de pacienţi au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 64 de pacienţi (79 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 de pacienţi (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 43 de pacienţi (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

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

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

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

**Tabelul 9**

**Răspunsuri ACR în studiul 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 obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

b valoarea p este obţinută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

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

În faza de extensie deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Din 542 pacienţi care au fost randomizaţi cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 pacienţi au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 154 de pacienţi (90,6 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 127 de pacienţi (74,7%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 102 pacienţi (60,0%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9 % din pacienţii care au primit un tratament concomitent cu adalimumab şi metotrexat au obţinut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6 % din pacienţi care au primit metotrexat în monoterapie şi 23,4 % din pacienţii care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab şi metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic şi statistic în ceea ce priveşte obţinerea unei remisiuni a bolii la pacienţii 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 28 pentru tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 de subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7 %) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

*Răspuns radiografic*

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

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienţi, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menţinută pe durata a 8 şi 10 ani. Au fost evaluaţi radiografic, la 8 ani, 81 din 207 de pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceştia, 48 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin. Au fost evaluaţi radiografic, la 10 ani, 79 din 207 de pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceştia, 40 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin.

**Tabelul 10**

**Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Placebo/  MTXa | Adalimumab/MTX  40 mg la două săptămâni | Placebo/MTX  adalimumab/MTX  (Interval de încredere 95%b) | Valoarea p |
| Scor Sharp Total | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001c |
| Scor de uzură | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| Scor JSNd | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |

ametotrexat

b Intervale de încredere de 95% pentru diferenţele de modificare a scorurilor între metotrexat şi adalimumab.

c Pe baza analizei scorurilor

d Îngustarea spaţiului articular

În studiul PR V, distrucţia structurală a articulaţiilor a fost evaluată radiologic şi 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%  IÎ: interval de încredere) | Adalimumab  n=274  (95%  IÎ: interval de încredere) | Adalimumab/MTX  n=268  (95%  IÎ: interval de încredere) | Valoarea pa | Valoarea pb | Valoarea pc |
| 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 uzură | 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 obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

b valoarea p este obţinută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

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

După 52 şi respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienţilor la care nu s-a observat progresie (modificare faţă de valoarea iniţială a Scorului Sharp Total ≤ 0,5) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu adalimumab şi metotrexat (63,8 % şi respectiv 61,2 %) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4 % şi respectiv 33,5 %, p < 0,001) şi grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7 %, p < 0,002 şi 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 vieţii în funcţie de starea de sănătate şi funcţia motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătăţii (Health Assessment Questionaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate şi bine controlate şi a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ faţă de situaţia iniţială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeaşi situaţie a fost observată în studiul PR III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului din cele patru studii susţin observaţiile/rezultatele anterior anunţate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenţei fizice precum şi cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere şi la domeniul vitalităţii 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, aşa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcţională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienţilor care au atins ameliorarea funcţiei motorii şi au continuat tratamentul, au menţinut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip deschis. Ameliorarea calităţii vieţii a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) şi ameliorarea s-a menţinut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătăţirea indicelui de dizabilitate HAQ şi componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare (p < 0.001) în tratamentul concomitent cu adalimumab şi metotrexat *comparativ cu* tratamentul cu metotrexat şi adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătăţire care s-a menţinut până în săptămâna 104. La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

*Durere la nivelul locului de injectare*

Pentru studiile PR VI și VII încrucișate și comasate, o diferență semnificativă statistic privind durerea la nivelul locului de injectare imediat după administrarea dozei a fost observată între administrarea de adalimumab 40 mg/0,8 ml şi adalimumab 40 mg/0,4 ml (medie VAS de 3,7 cm faţă de 1,2 cm, scală de 0-10 cm, P < 0,001). Aceasta a reprezentat o reducere de 84% a durerii la nivelul locului de injectare.

*Artrită juvenilă idiopatică Artrită juvenilă idiopatică*

*Spondiloartrită axială*

*Spondilită anchilozantă (SA)*

În două studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, cu o durată de 24 de săptămâni, au fost trataţi cu adalimumab 40 mg, din două în două săptămâni, 393 de pacienţi cu spondilită anchilozantă activă (scorul mediu iniţial al activităţii 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 obişnuit. 79 de pacienţi (20,1%) au fost trataţi concomitent cu medicamente antireumatice modificatoare de boală şi 37 de pacienţi (9,4%) au fost trataţi cu glucocorticoizi. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienţii au primit tratament cu adalimumab 40 mg administrat subcutanat din două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecţii (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 şi 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 înrolaţi 315 pacienţi, rezultatele au arătat o îmbunătăţire semnificativă statistic a semnelor şi simptomelor la pacienţi cu spondilită anchilozantă trataţi cu adalimumab comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 şi s-a menţinut timp de 24 săptămâni (Tabelul 12).

**Tabelul 12**

**Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat - studiul I Reducerea semnelor şi simptomelor**

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

\*\*\*,\*\* Semnificativ statistic la p < 0,001, < 0,01 pentru toate comparaţiile între adalimumab şi placebo în săptămânile 2, 12 şi 24

a Evaluare în spondilita anchilozantă

b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienţii trataţi cu adalimumab au avut SF36 şi indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătăţite în săptămâna 12 şi s-a menţinut în săptămâna 24.

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

*Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante*

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

Studiul I nr-axSpa

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

Treizeci și trei pacienţi (18 %) au fost trataţi concomitent cu medicaţie antireumatică modificatoare de boală şi 146 pacienţi (79 %) cu AINS, la momentul iniţial. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienţii au fost trataţi cu adalimumab 40 mg, administrat subcutanat din două în două săptămâni, pe o perioadă adiţională de până la 144 săptămâni. Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătăţire semnificativă a semnelor şi simptomelor nr-axSpA activă, la pacienţii trataţi cu adalimumab comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (Tabelul 13).

**Tabelul 13**

**Rezultate privind eficacitatea în Studiul I nr-axSpA placebo-controlat**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Dublu-orb**  **Răspuns în săptămâna 12** | **Placebo**  **N=94** | **Adalimumab**  **N=91** |
| ASASa 40 | 15 % | 36 %\*\*\* |
| ASAS 20 | 31 % | 52 %\*\* |
| ASAS 5/6 | 6 % | 31 %\*\*\* |
| ASAS Remisie parțială | 5 % | 16 %\* |
| BASDAIb 50 | 15 % | 35 %\*\* |
| ASDASc,d,e | -0,3 | -1,0\*\*\* |
| ASDAS Boală inactivă | 4 % | 24 %\*\*\* |
| hs-CRPd,f,g | -0,3 | -4,7\*\*\* |
| SPARCCh RMN Articulații sacroiliaced,i | -0,6 | -3,2\*\* |
| SPARCC RMN Coloană vertebralăd,j | -0,2 | -1,8 %\*\* |

a Evaluare conform Societăţii Internaţionale de Spondiloartrită

b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

c Scorul de activitate a spondilitei anchilozante

d modificare medie faţă de valoarea iniţială

e n=91 placebo şi n=87 adalimumab

f Proteina C-reactivă sensibilitate mare (mg/l)

g n=73 placebo şi n=70 adalimumab

h Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada

i n=84 placebo şi adalimumab

j n=82 placebo şi n=85 adalimumab

\*\*\*,\*\*,\* Semnificativ statistic la p < 0,001, < 0,01 şi respectiv < 0,05 pentru toate comparaţiile între adalimumab şi placebo.

În extensia deschisă, la pacienţii trataţi cu adalimumab a fost menținută îmbunătățirea semnelor şi simptomelor până la săptămâna 156.

Oprirea inflamației

Îmbunătățirea semnificativă a semnelor de inflamaţie, măsurată prin hs-CRP și RMN atât la articulaţiile sacroiliace cât şi 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 vieţii în relaţie cu sănătatea şi starea fizică, utilizând chestionarele HAQ-S şi SF-36. Comparativ cu placebo, adalimumab a arătat o îmbunătăţire semnificativ statistică mai mare în scorul total HAQ-S şi scorul componentei fizice SF-36 (SCF) de la momentul iniţial până în săptămâna 12. Îmbunătăţirea calităţii vieţii şi funcţionalitatea articulară s-a menţinut în timpul extensiei deschise până în săptămâna 156.

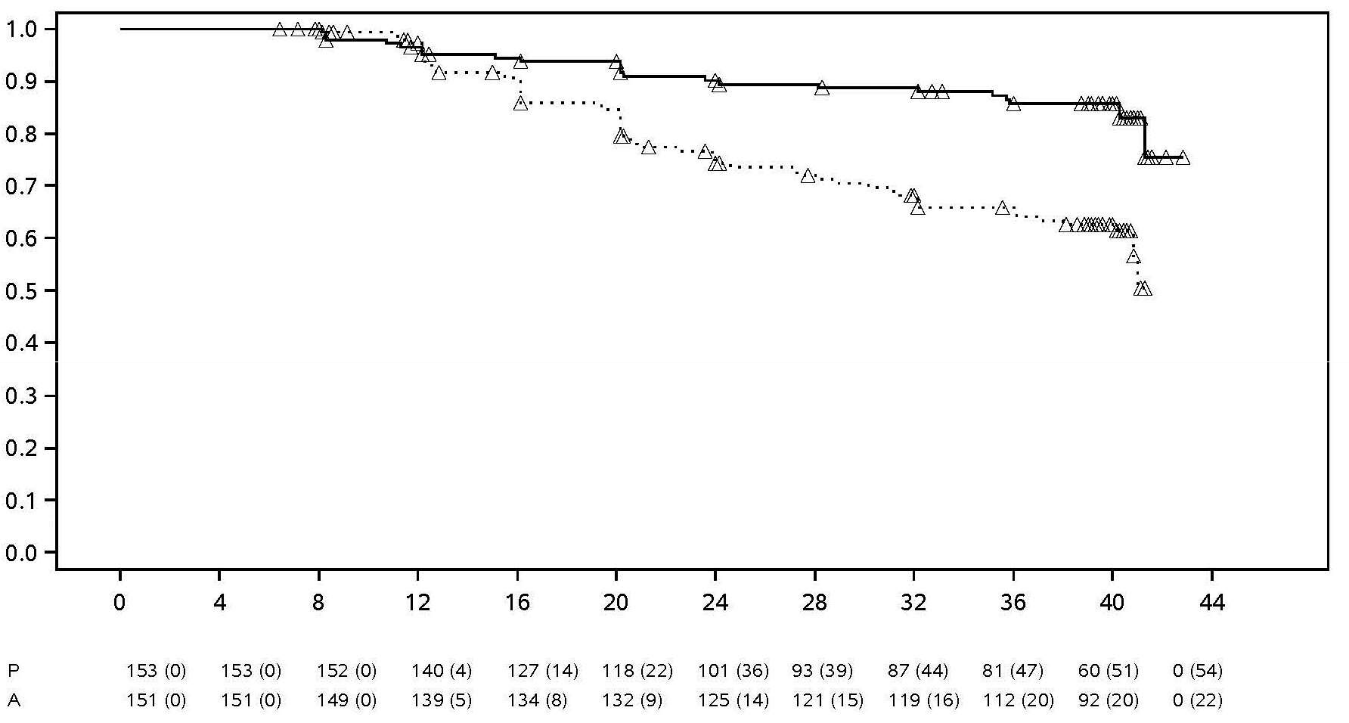
Studiul II nr-axSpA

În perioada deschisă a Studiului II nr-axSpA, au fost înrolați 673 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu iniţial al activităţii bolii [BASDAI] a fost de 7,0) care au avut un răspuns inadecvat la ≥ 2 AINS sau o intoleranță sau contraindicație pentru AINS, timp în care au primit adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 28 de săptămâni.

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

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

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



**PROBABILITATEA ABSENȚEI REACTIVĂRII BOLII**

1,0

0,9

0,8

0,7

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

0,0

P

A

**TIMP (SĂPTĂMÂNI)**

Tratament Placebo Adalimumab ∆ Ascuns

Notă: P = Placebo (Număr la Risc (reactivare)); A = Adalimumab (Număr la Risc (reactivare)).

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

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

**Tabelul 14**

**Răspunsul privind eficacitatea în perioada placebo-controlată în Studiul II nr-axSpA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Răspuns în regimul dublu orb în Săptămâna 68** | **Placebo**  **N=153** | **Adalimumab N=152** |
| ASASa,b 20 | 47,1 % | 70,4 %\*\*\* |
| ASASa,b 40 | 45,8 % | 65,8 %\*\*\* |
| ASASa Remisie parțială | 26,8 % | 42,1 %\*\* |
| ASDASc Boală inactivă | 33,3 % | 57,2 %\*\*\* |
| Reactivare parțialăd | 64,1 % | 40,8 %\*\*\* |

a Evaluare conform Societăţii Internaţionale de Spondiloartrită

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

c Scorul de activitate a spondilitei anchilozante

d Reactivarea parţială este definită ca ASDAS ≥ 1,3, dar < 2,1 la 2 vizite consecutive.

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

*Artrită psoriazică*

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

Nu există date suficiente în ceea ce priveşte eficacitatea adalimumab la pacienţii cu artrită psoriazică asemănătoare spondilitei ankilopoetice, datorită numărului mic de pacienţi evaluaţi.

**Tabelul 15**

**Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo-controlate privind artrita psoriazică (Procentul de pacienţi)**

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

\*\*\* p < 0,001 pentru toate comparaţiile între adalimumab şi placebo

\* p < 0,05 pentru toate comparaţiile între adalimumab şi placebo

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

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

Tratamentul cu adalimumab a redus rata progresiei modificărilor articulare periferice comparativ cu administrarea de placebo prin măsurarea schimbărilor de la faza iniţială 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 pacienţii trataţi cu adalimumab care nu au avut evoluţie favorabilă radiologică de la faza iniţială până în săptămâna 48 (n = 102), 84 % au continuat să nu prezinte evoluţie favorabilă radiologică pe parcursul a 144 săptămâni de tratament.

Pacienţii trataţi cu adalimumab au demonstrat o îmbunătăţire a activităţii fizice semnificativă statistic în săptămâna 24, conform testelor HAQ şi Chestionarului Short Form Health (SF 36) comparativ cu cei care au utilizat placebo. Îmbunătăţirea activităţii fizice a continuat în timpul extensiei deschise până în săptămâna 136.

*Psoriazis*

Siguranţa şi eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienţii adulţi cu plăci cronice de psoriazis (≥ cu interesare a BSA (Aria de suprafaţă corporală) ≥ 10 %şi Indicele de Severitate a Suprafeţelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care erau candidaţi la un tratament sistemic sau fototerapie. 73 % din pacienţii înrolaţi în studiile I şi 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 pacienţi pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienţii au utilizat placebo sau adalimumab în doza iniţială de 80 mg urmată, după o săptămână de la doza iniţială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienţii care au atins cel puţin un PASI75 (scorul PASI îmbunătăţit cu cel puţin 75% faţă de valoarea iniţială), au intrat în Perioada B şi au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienţii care au menţinut un răspuns ≥ PASI 75 în săptămâna 33 şi au fost iniţial randomizaţi cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizaţi în Perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu iniţial PASI a fost de 18,9 şi scorul iniţial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluşi 53 % din subiecţi), la „sever” (41 %) şi la „foarte sever” (6 %).

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

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

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

**Tabelul 16**

**Studiul I (REVEAL) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N=398**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg la două săptămâni**  **N=814**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75a** | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| **PASI 100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| **PGA: Normal/minim** | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a Procentul pacienţilor care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat lavaloarea medie  b p < 0,001, adalimumab versus placebo | | |

**Tabelul 17**

**Studiul II (CHAMPION) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N=53**  **n (%)** | **MTX**  **N=110**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg la două săptămâni**  **N=108**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75** | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) a, b |
| **PASI 100** | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) c, d |
| **PGA: Normal/minim** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) a, b |
| a p < 0,001 adalimumab comparativ cu placebo  b p < 0,001 adalimumab comparativ cu metotrexat  c p < 0,001, adalimumab comparativ cu placebo  d p < 0,05 adalimumab comparativ cu metotrexat | | | |

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

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienţi care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 şi în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de

52 săptămâni şi 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 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi a fost 74,7 % şi respectiv 59 %. Într-o analiză în care toţi pacienţii care au fost scoşi din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost consideraţi non-responsivi, PASI 75 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi au fost 69,6 % şi respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschisde 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 de pacienţi care au răspuns la tratament în mod constant au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere şi de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului iniţial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni Niciunul dintre aceşti pacienţi nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5 % (218/285) dintre pacienţii care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „uşor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1 % [123/178] dintre pacienţii a căror simptomatologie a recidivat şi respectiv 88,8 % [95/107] dintre pacienţii a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranţei 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 Vieţii) o îmbunătăţire semnificativă în săptămâna 16 faţă de faza iniţială, comparativ cu placebo (studiul I şi II) şi cu MTX (studiul II). În studiul I, îmbunătăţirea scorurilor componentelor fizice şi mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparaţie cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4 % (92/349) şi 37,8% (132/349) dintre pacienţii cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50 %, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 şi respectiv 24.

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

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

**Tabelul 18**

**Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 de săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Criteriul final de evaluare | Săptămâna 16  Controlat-placebo | | Săptămâna 26  Controlat-placebo | | Săptămâna 52  Deschis |
| Placebo  N=108 | Adalimumab 40 mg la două săptămâni  N=109 | Placebo  N=108 | Adalimumab  40 mg la două săptămâni  N=109 | Adalimumab  40 mg la două săptămâni  N=80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA-F normal/minim şi  îmbunătățire ≥ 2 unități (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Modificare procentuală a scorului  NAPSI total (%) | -7,8 | -44,2 a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001, adalimumab versus placebo | | | | | |

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

*Hidradenită supurativă*

Eficacitatea şi siguranţa adalimumab au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo şi într-un studiu deschis extins la pacienţi adulţi cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranţă, au avut o contraindicaţie sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puţin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienţii din studiile HS-I şi HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puţin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienţii 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, pacienţii care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizaţi 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 desemnaţi 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, pacienţii 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 iniţial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienţii care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizaţi 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 desemnaţi să primească placebo în Perioada B.

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

*Răspunsul clinic*

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii și prevenirea agravării abceselor și a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puţin 50% a numărului total de abcese şi de noduli inflamatorii, cu nicio creştere a numărului de abcese și nicio creștere a numărului de drenaje ale fistulei faţă de valoarea iniţială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienţii care au fost înrolaţi în studiu având un scor iniţial 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 pacienţii trataţi 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 şi II pentru HS**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **HS studiul I** | | **HS studiul II** | |
| **Placebo** | **Adalimumab 40 mg săptămânal** | **Placebo** | **Adalimumab 40 mg săptămânal** |
| Răspuns Clinic în Hidradenita supurativă  (HisCR)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  cutanateb | 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   1. Dintre toţi pacienţii randomizaţi. 2. Dintre pacienții cu un scor iniţial 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 şi 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 iniţial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calităţii vieţii legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieţii (DLQI, studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului faţă de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătăţii 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 pacienţilora care au atins HisCRb în săptămânile 24 şi 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 %) |
| 1. Pacienţi cu cel puţin un răspuns parţial la adalimumab 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament. 2. Pentru pacienţii care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absenţa oricărei ameliorări s-a solicitat ieşirea din studii şi au fost număraţi ca pacienţi fără răspuns la tratament. | | | |

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

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

*Boală Crohn*

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

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) şi studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizaţi 299 de pacienţi fără antagonişti TNF; placebo în săptămâna 0 şi 2, 160 mg adalimumab în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2 şi 40 mg în săptămâna 0 şi 20 mg în săptămâna 2. În studiul BC II, 325 de pacienţi care nu au răspuns sau au avut intoleranţă la infliximab au fost randomizaţi să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 şi 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluşi din studii şi de aceea aceşti pacienţi nu au fost evaluaţi în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menţinerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854pacienţi au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienţii cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificaţi şi analizaţi separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii şi ratele răspunsului din studiile BC I şi BC II sunt prezentate în Tabelul 21.

**Tabelul 21**

**Inducerea remisiei clinice şi răspunsul (Procentul pacienţilor)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **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 comparaţii 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 iniţiere cu 160/80 mg şi 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacţii adverse.

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58 % (499/854) din pacienţi au avut răspuns clinic şi au fost evaluaţi în analiza iniţială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48 % au fost expuşi anterior unui alt tratament anti TNF. Menţinerea remisiei şi ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 22. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniştii TNF.

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

**Tabelul 22**

**Menţinerea remisiei clinice şi răspunsul (Procentul pacienţilor)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **40 mg adalimumab o dată la două săptămâni** | **40 mg adalimumab săptămânal** |
| **Săptămâna 26** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Remisie clinică | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Răspuns clinic (CR-100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Pacienţi cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zilea | 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 %\* |
| Pacienţi cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zilea | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |

\*p < 0.001 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

\*\*p < 0.02 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

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

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

*Calitatea vieții*

În studiile BC I şi BC II, îmbunătăţirea 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 pacienţii randomizaţi cu adalimumab 80/40 mg şi 160/80 mg, comparativ cu placebo şi a fost semnalată, de asemenea, în studiul BC III, în săptămâna 26 şi 56 la pacienţii din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

*Colită ulcerativă*

În studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, au fost evaluate siguranţa şi eficacitatea utilizării dozelor multiple de adalimumab la pacienţi adulţi 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 CU-I, 390 pacienţii randomizaţi care nu au utilizat anterior tratament cu antagonişti TNF, li s-a administrat fie placebo în săptămâna 0 şi 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, pacienţii din ambele braţe 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 CU-II, 248 pacienţi au utilizat adalimumab 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 şi, după aceea, 40 mg o dată la două săptămâni, şi 246 pacienţi au utilizat placebo. Rezultatele clinice pentru iniţierea remisiei au fost evaluate în săptămâna 8 şi pentru menţinerea remisiei în săptămâna 52.

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

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

**Tabelul 23.**

**Răspuns, remisie şi vindecarea mucoasei în studiul CU-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 zilea | 6 %  **(N = 140)** | 13 %\*  **(N = 150)** |
| Săptămânile 8 și 52 | | |
| Răspuns susţinut | 12 % | 24 %\*\* |
| Remisie susținută | 4 % | 8 %\* |
| Vindecarea mucoasei susţinută | 11 % | 19 %\* |

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

Răspunsul clinic reprezintă scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte şi ≥ 30 % faţă de valoarea iniţială, 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* perechile de comparație placebo

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

a Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

Dintre acei pacienţi 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 şi 20 % au fost în remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile.

În studiul CU-II, aproximativ 40 % dintre pacienţi nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF infliximab. Eficacitatea adalimumab la acei pacienţi a fost scăzută comparativ cu cea la pacienţii care nu au utilizat anterior anti-TNF. Din numărul pacienţilor care nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF, 3 % a obţinut remisia în săptămâna 52 în grupul care a utilizat placebo şi 10 % în grupul tratat cu adalimumab.

Pacienţii din studiile UC- I şi UC-II au avut opţiunea să fie înrolaţi într-un studiu deschis extins pe termen lung (CU III). După 3 ani de tratament cu adalimumab, 75 % (301/402) au continuat să fie în remisie clinică conform scorului parţial Mayo.

*Rata spitalizării*

Pe perioada a 52 de săptămâni, în studiile CU-I şi CU-II s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze şi legate de CU pentru braţul de pacienţi trataţi cu adalimumab comparativ cu braţul de pacienţi trataţi cu placebo. În grupul pacienţilor trataţi cu adalimumab, numărul spitalizărilor din orice cauze a fost 0,18 pe an-pacient *comparativ cu* 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienţi trataţi cu placebo şi 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 CU-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătăţirea 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-infecţioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau adalimumab cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

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

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

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost „timpul până la apariţia eşecului la tratament”. Eşecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie şi/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.

*Răspunsul clinic*

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

**Tabelul 24**

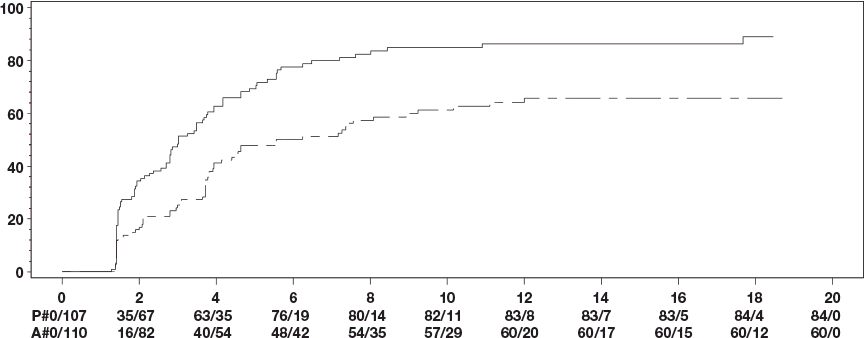
**Timpul până la apariţia eşecului la tratament în studiile UV I şi UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analiză tratament** | **N** | **Eșec N (%)** | **Timp median până la eşec (luni)** | **IRa** | **IC 95% pentru IRa** | ***valoarea* pb** |
| **timpul până la apariţia eşecului 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 apariţia eşecului 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) | NEc | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

Notă: Eşecul 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 eşec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

1. IR (indice de risc) pentru adalimumab, comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporţională a riscului, având ca factor tratamentul
2. Valoare *p* bilaterală din testul de tip log rank.
3. NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate din subiecții cu risc au avut un eveniment.

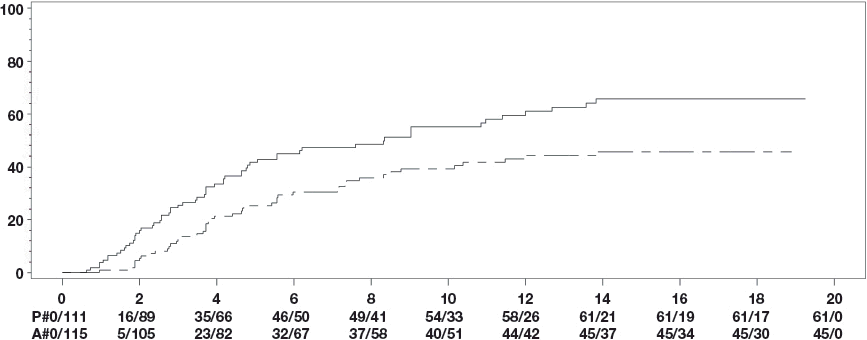
**Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II)**



**RATA DE EŞEC LA TRATAMENT (%)**

**TIMP (LUNI)**

Studiul UV I Tratament Placebo Adalimumab



**RATA DE EŞEC LA TRATAMENT (%)**

**TIMP (LUNI)**

Studiul UV II Tratament  Placebo  Adalimumab

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, diferenţe 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 de subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 de subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74 %) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3 %) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA ≤ 0,5 +, CV ≤ 0,5 +) utilizând concomitent corticosteroizi în doze ≤ 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 pacienţi cu privire la funcția vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică şi vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezenţa anticorpilor anti-adalimumab şi apariţia evenimentelor adverse.

Pacienţii din Studiile I, II şi III privind poliartrita reumatoidă au fost testaţi repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 şi luna 12, în vederea depistării apariţiei anticorpilor faţă de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienţi trataţi cu adalimumab, faţă de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 12,4%, faţă de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii cu boala Crohn, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 7/269 subiecţi (2,6%), iar la pacienţii cu colită ulcerativă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 19/487 subiecţi (3,9%).

La pacienţii adulţi cu psoriazis, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 77/920 subiecţi trataţi cu adalimumab în monoterapie (8,4%).

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

La pacienţii cu hidradenită supurativă moderată până la severă, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 10/99 subiecţi (10,1%) cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidenţa apariţiei anticorpilor anti-adalimumab la pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienţii adulți cu uveită non-fecţioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 4,8% (12/249) dintre pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă activă, forma moderată până la severă, rata de dezvoltare a anticorpilor anti-adalimumab la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3%.

Deoarece analiza imunogenităţii este specifică medicamentului, comparaţia ratelor apariţiei anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii și adolescenți

*Artrită juvenilă idiopatică (AJI)*

*Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)*

Siguranţa şi 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 şi oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AIJp I şi II).

AIJp I

Au fost studiate siguranţa şi eficacitatea administrării adalimumabului într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienţii au fost împărţiţi în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) şi grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienţii din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puţin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienţii au primit doza nemodificată de medicamente AINS şi/sau prednison (≤ 0,2 mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toţi pacienţii au primit adalimumab 24 mg/m2 până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni, timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă, doza minimă, mediană şi maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 25.

**Tabelul 25**

**Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă şi doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Grup de vârstă | Număr de pacienţi la faza iniţială  n (%) | Doză minimă, mediană şi  maximă |
| 4-7 ani | 31 (18,1) | 10, 20 şi 25 mg |
| 8-12 ani | 71 (41,5) | 20, 25 şi 40 mg |
| 13-17 ani | 69 (40,4) | 25, 40 şi 40 mg |

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

**Tabelul 26**

**Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Stadiu | MTX | | Fără MTX | |
| Fază |  | |  | |
| OL-LI 16 săptămâni |  | |  | |
| Răspuns ACR 30 pediatric (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Rezultatele eficacității | | | | |
| Dublu-orb 32 de săptămâni | Adalimumab/MTX  (N = 38) | Placebo/MTX  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Placebo  (N = 28) |
| Reactivarea bolii la  sfârşitul celor  32 de săptămânia (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 de săptămâni | 20 de săptămâni | > 32 de săptămâni | 14 săptămâni |

a Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în săptămâna 48 semnificativ mai mare faţă de cel al pacienţilor din grupul placebo

b p = 0,015

c p = 0,031

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

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

AIJp II

Siguranţa şi eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 de copii

(cu vârsta între 2 și 4 ani sau cu vârsta de 4ani şi peste şi cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienţilor li s-a administrat adalimumab 24 mg/m2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puţin 24 săptămâni. În timpul studiului, majoritatea pacienţilor a utilizat concomitent metotrexat, şi s-a raportat că mai puţini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În săptămâna12 şi săptămâna24, răspunsul PedACR 30 a fost 93,5 % şi respectiv 90 %, utilizând datele observate. Procentul pacienţilor cu PedACR 50/70/90 în săptămâna 12 şi săptămâna 24 a fost 90,3 %/61,3 %/38,7 % şi 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 a adalimumab în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 de pacienţi au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

*Artrită asociată entezitei*

Siguranţa şi eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienţi copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienţii au fost randomizaţi să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă (OL) timp în care pacienţii au utilizat adalimumab 24 mg/m2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni, timp de încă 192 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în săptămâna 12 în ceea ce priveşte numărul articulaţiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulaţiilor care au pierdut mobilitatea plus şi/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6 % (modificare mediană procentuală -88,9 %) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 % (modificare mediană procentuală -50 %) la pacienţii care au primit placebo. Îmbunătăţirea în ceea ce priveşte numărul de articulaţii active cu artrită s-a menţinut pe întreaga perioadă deschisă până în săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84%) din grupul adalimumab care au rămas în studiu. Deşi nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienţilor au demonstrat o îmbunătăţire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulaţii atribuite (NAA), numărul articulaţiilor umflate (NAU), răspuns PedACR50 şi răspuns PedACR 70.

*Psoriazis în plăci la copii și adolescenți*

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

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

**Tabelul 27**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți** | MTXa  N=37 | Adalimumab 0,8 mg/kg la două săptămâni  N=38 |
| PASI 75b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA: Normal/minimc | 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 PASI75 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 unități). 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 siguranţa.

*Hidradenita supurativă la adolescenți*

Nu s-au desfăşurat studii clinice cu adalimumab la pacienţi adolescenţi cu HS. Eficacitatea adalimumab pentru tratamentul pacienţilor adolescenţi cu HS este preconizată pe baza unei relaţii de eficacitate şi expunere demonstrată la pacienţii adulţi cu HS şi pe probabilitatea ca evoluţia bolii, fiziopatologia şi efectele medicamentelor să fie substanţial asemănătoare cu cele observate la adulţi, la aceleaşi niveluri de expunere. Siguranţa dozei recomandate de adalimumab la populaţia de adolescenţi cu HS se bazează pe profilul de siguranţă al adalimumabului observat la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii, la doze similare sau cu administrare mai frecventă (vezi pct. 5.2).

*Boala Crohn la copii și adolescenți*

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

La toţi pacienţii s-a administrat tratament de inducţie, în regim deschis, cu o doză în funcţie de greutatea lor corporală iniţială: 160 mg în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2 pentru pacienţii ≥ 40 kg şi 80 mg şi 40 mg, respectiv, pentru pacienţii < 40 kg.

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

**Tabelul 28 Tratament de întreţinere**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Greutateapacientului** | **Doză redusă** | **Dozăstandard** |
| < 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 şi răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puţin 15 puncte faţă de valoarea iniţială) sunt prezentate în Tabelul 29. Rata de întrerupere a terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare este prezentată în Tabelul 30.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabelul 29**  **Studiul BC la copii și adolescenți**  **Remisie clinică şi Răspuns IABC** | | | |
|  | **Doză standard 40/20 mg la două săptămâni**  **N = 93** | **Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni**  **N = 95** | **Valoarea p**\* |
| **Săptămâna 26** |  |  |  |
| Remisie clinică | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Răspuns clinic | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **Săptămâna 52** |  |  |  |
| Remisie clinică | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Răspuns clinic | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |
| \* valoare p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabelul 30**  **Studiul BC la copii și adolescenți**  **Întreruperea terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare şi remisia fistulei** | | | |
|  | **Doză standard**  **40/20 mg la două săptămâni** | **Doză redusă**  **20/10 mg la două săptămâni** | **valoarea P1** |
| **Întreruperea terapiei cu corticosteroizi** | **N= 33** | **N=38** |  |
| Săptămâna 26 | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| Săptămâna 52 | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Întreruperea terapiei cu imunomodulatoare2** | **N=60** | **N=57** |  |
| Săptămâna 52 | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Remisia fistulei3** | **N=15** | **N=21** |  |
| Săptămâna 26 | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| Săptămâna 52 | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |

1. valoare p de comparație pentru doza standard *versus* doza redusă.
2. Tratamentul cu medicamente imunosupresoare a putut fi întrerupt numai în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului, dacă pacientul a întrunit criteriul de răspuns clinic.
3. Definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul iniţial la cel puţin 2 vizite consecutive post-iniţiale

Creşteri semnificative statistic (ameliorare) faţă de valorile iniţiale în săptămâna 26 şi 52 în ceea ce privește Indicele de Masă Corporală şi viteza de creştere în înălţime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

De asemenea, în ambele grupuri de tratament au fost observate ameliorări statistice şi clinice semnificative faţă de valorile iniţiale pentru parametri de calitate a vieţii (inclusiv IMPACT III).

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

*Colita ulcerativă la copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care aveau 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 li se administra 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 doza de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. La ambele grupuri s-a administrat doza de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a protocolului studiului, la ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție s-a administrat tratament în regim deschis cu adalimumab la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și ≥ 30% față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a li se administra 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 protocolului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a li se administra 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 li se administra 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 utilizeze ulterior doza de întreținere respectivă.

*Rezultatele privind eficacitatea*

Criteriile finale principale de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.

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

**Tabelul 31: Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adalimumaba**  **Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1**  N=30 | **Adalimumabb, c**  **Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1**  N=47 |
| Remisie clinică | 13/30 (43,3%) | 28/47 (59,6%) |
| AAdalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2  bAdalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2  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 ≥ 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**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adalimumaba**  **Maximum 40 mg la două săptămâni**  N=31 | **Adalimumabb**  **Maximum 40 mg în fiecare săptămână**  N=31 |
| Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8 | 9/31 (29,0%) | 14/31 (45,2%) |
| Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8 | 19/31 (61,3%) | 21/31 (67,7%) |
| Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8 | 12/31 (38,7%) | 16/31 (51,6%) |
| Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în Săptămâna 8 | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8c | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%) |
| aAdalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni  bAdalimumab 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** | |
| **Adalimumaba**  **Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1**  N=30 | **Adalimumabb,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** | |
| **Adalimumabd**  **Maximum 40 mg la două săptămâni**  N=31 | **Adalimumabe**  **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%) |
| aAdalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și adalimumab 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2  bAdalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și adalimumab 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 doza 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: la ambele grupuri cu doză de inducție s-a administrat doza de 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 li se administra 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 la care s-a administrat tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33%) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

*Calitatea vieții*

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

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

*Uveită la copii*

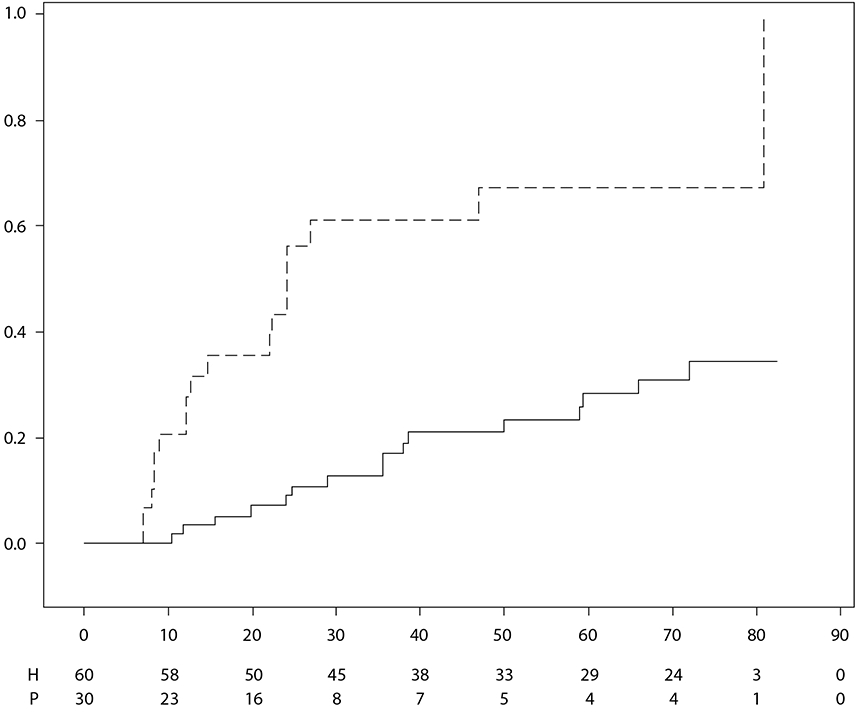
Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă activă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin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

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

*Răspuns clinic*

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

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



A

Р

**PROBABILITATEA DE EȘEC LA TRATAMENT**

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

0,0

H

P

**TIMP (SĂPTĂMÂNI)**

Tratament  Placebo Adalimumab

Notă: P = Placebo (Număr la Risc); A = Adalimumab (Număr la Risc).

* 1. **Proprietăți farmacocinetice**

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbţia şi distribuţia adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentraţiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64 %. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 şi 10 mg/kg, concentraţiile au fost proporţionale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 şi 15 ml/oră, volumul de distribuţie (Vss) a variat între 5 şi 6 litri, iar timpul de înjumătăţire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentraţiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulţi pacienţi cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96 % din concentraţiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 μg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) şi respectiv de 8 până la 9 μg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentraţiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporţional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 şi 80 mg la două săptămâni şi săptămânal.

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

La pacienţii cu AJI forma poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la 4 ani sau cu vârsta de 4 ani şi peste şi cu greutatea < 15 kg doza de adalimumab 24 mg/m2, concentraţiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumabului au fost de 6,0 ± 6,1 μg/ml (101 % CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat şi 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 pacienţii cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentraţiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumabului (valori măsurate în săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 μg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat şi de 11,8 ± 4,3 μg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

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

La pacienții adulţi 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).

Pacienţii adulți cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg adalimumab în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2 au atins concentraţii serice ale adalimumab de aproximativ 7 μg/ml până la 8 μg/ml în săptămâna 2 şi săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentraţiei 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 pacienţii cu boala Crohn, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 μg/ml de iniţiere la doza de încărcare adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La pacienţii cu boala Crohn, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 μg/ml de iniţiere la doza de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2. S-a observat la pacienţii cu boală Crohn care au primit o doză de întreţinere adalimumab 40 mg la două săptămâni, o medie a concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 μg/ml.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducţie de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 şi respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcţie de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± DS) concentraţiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 μg/ml pentru pacienţii cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) şi 10,6 ± 6,1 μg/ml pentru pacienţii < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienţii care au menţinut tratamentul randomizat, media (± DS) concentraţiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost 9,5 ± 5,6 μg/ml pentru grupul cu doză standard și 3,5 ± 2,2 μg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentraţiile medii minime au fost menţinute la pacienţii care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienţii care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentraţiile serice medii (± DS) ale adalimumab în săptămâna 52 au fost de 15,3 ± 11,4 g/mL (40/20 mg, săptămânal) şi de 6,7± 3,5 g/mL (20/10 mg, săptămânal).

În timpul perioadei de iniţiere a tratamentului, la pacienţii cu colită ulcerativă, o doză de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2 a determinat concentraţii plasmatice minime ale adalimumab de aproximativ 12 μg/ml. La pacienţii cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreţinere adalimumab 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentraţii minime medii la starea de echilibru de aproximativ 8 μg/ml.

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

La pacienţii adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentraţii medii la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 μg/ml.

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

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

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

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

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

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaţionale cu date de la peste 1300 de pacienţi cu PR au dezvăluit o tendinţă către un clearance aparent mai mare al adalimumabului odată cu creşterea greutăţii corporale. După ajustarea dozei în funcţie de diferenţele de greutate, sexul şi vârsta au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentraţiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienţii cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

* 1. **Date preclinice de siguranță**

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

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluţiei perinatale a fost efectuat la maimuţe cynomolgus cu doze de 0, 30 şi 100 mg/kg (9-17 maimuţe/grup) şi nu a evidenţiat leziuni ale feţilor datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate şi nici o evaluare standard a fertilităţii şi a toxicităţii postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucişată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor şi din cauza prezenţei unor anticorpi neutralizanţi la rozătoare.

1. **PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**
   1. **Lista excipienților**

Acid acetic

Acetat de sodiu trihidrat

Glicină

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

* 1. **Incompatibilități**

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

* 1. **Perioada de valabilitate**

3 ani

* 1. **Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută sau stiloul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Seringa preumplută Yuflyma sau stiloul preumplut poate fi depozitat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o perioadă de până la 31 de zile. Seringa preumplută sau stiloul preumplut trebuie să fie ferit de lumină și aruncat dacă nu este utilizat în perioada de 31 de zile.

* 1. **Natura și conținutul ambalajului**

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție injectabilă într-o seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) şi un ac cu un suport de ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

* 1 seringă preumplută (0,4 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.
* 2 seringi preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
* 4 seringi preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
* 6 seringi preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

Seringa este confecţionată din sticlă de tip I cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) şi un ac cu un suport de ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

* 1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac (0,4 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.
* 2 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
* 4 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
* 6 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Soluție injectabilă în stilou preumplut pentru administrare la pacienți, care conține o seringă preumplută. Seringa din interiorul stiloului este confecționată din sticlă de tip 1 cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) și un ac cu suport pentru ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

* + 1 stilou preumplut (0,4 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.
  + 2 stilouri preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
  + 4 stilouri preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
  + 6 stilouri preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.

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

* 1. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

1. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

1. **NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/20/1513/001

EU/1/20/1513/002

EU/1/20/1513/003

EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

EU/1/20/1513/005

EU/1/20/1513/006

EU/1/20/1513/007

EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

EU/1/20/1513/009

EU/1/20/1513/010

EU/1/20/1513/011

EU/1/20/1513/012

1. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 11 februarie 2021

1. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută doză unică de 0,8 ml conţine adalimumab 80 mg.

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Fiecare stilou injector preumplut doză unică de 0,8 ml conţine adalimumab 80 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

1. **FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la brun deschis.

1. **DATE CLINICE**
   1. **Indicații terapeutice**

Poliartrită reumatoidă

Yuflyma în asociere cu metotrexat, este indicat pentru:

* tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienţii adulţi, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
* tratamentul poliartritei reumatoide active, severe şi progresive, la pacienţii adulţi netrataţi anterior cu metotrexat.

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

S-a demonstrat că adalimumabul reduce rata progresiei distrucţiei articulare evidenţiată radiologic şi ameliorează funcţionalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Psoriazis

Yuflyma este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Hidradenită supurativă (HS)

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

Boală Crohn

Yuflyma este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienţii adulţi care nu au răspuns la un tratament corespunzător şi complet cu medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare; sau la pacienţii care au intoleranţă la acest tratament sau cărora le este contraindicat din motive medicale.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Yuflyma 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 convenţional, inclusiv la tratamentul nutriţional iniţial şi la medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare, sau la pacienţii care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colită ulcerativă

Yuflyma este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienţii adulţi care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional, inclusiv la corticosteroizi şi 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

Uveită

Yuflyma este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare şi 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.

Copii și adolescenți cu uveită

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

* 1. **Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Yuflyma trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor pentru care este indicat Yuflyma. Înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma, medicii oftalmologi sunt sfătuiţi să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experienţă în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienţii trataţi cu Yuflyma trebuie să primească Cardul de reamintire pentru pacient.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienţii pot să-şi autoadministreze Yuflyma dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat şi dacă se asigură supravegherea medicală în funcţie de necesităţi.

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

Doze

*Poliartrită reumatoidă*

Doza recomandată de Yuflyma pentru pacienţii adulţi 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 Yuflyma.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilaţi, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Yuflyma. În ceea ce priveşte asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct.4.4 şi 5.1.

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

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

*Psoriazis*

Doza de Yuflyma recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială. Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și/sau stilou injector (pen) preumplut este disponibilă pentru doza de întreținere.

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

După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut un răspuns adecvat la utilizarea Yuflyma 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Beneficiile şi riscurile continuării tratamentului cu 40 mg administrat săptămânal sau 80 mg la două săptămâni trebuie reevaluate atent în cazul unui pacient care nu răspunde adecvat după creşterea frecvenţei dozei (vezi pct.5.1). Dacă se obţine un răspuns adecvat la doza de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, doza poate fi scăzută ulterior la 40 mg la două săptămâni.

*Hidradenită supurativă*

Doza recomandată de Yuflyma pacienţii adulţi cu hidradenită supurativă (HS) este iniţial de 160 mg în Ziua 1 (administrat sub formă de două injecții de 80 mg într-o zi sau ca o injecție de 80 mg pe zi timp de 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 la două săptămâni. Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Yuflyma. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Yuflyma, pacienţii să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

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

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

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

*Boală Crohn*

La iniţierea tratamentului, doza de Yuflyma recomandată pentru pacienţii adulţi cu boala Crohn moderată până la severă este de 80 mg în săptămâna 0, urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (administrat sub formă de două injecții de 80 mg într-o zi sau ca o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), 80 mg în săptămâna 2, cu atenţionarea că riscul apariţiei reacţiilor adverse este mai mare la iniţierea tratamentului.

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

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

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

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

*Colită ulcerativă*

Dozele de Yuflyma recomandate în faza de inducţie pentru pacienţii adulţi cu colită ulcerativă forma moderată până la severă, este de 160 mg în săptămâna 0 (administrat sub formă de două injecții de 80 mg într-o zi sau ca o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive) şi 80 mg în săptămâna 2. După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecţiei subcutanate.

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

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

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

*Uveită*

Doza de Yuflyma iniţială 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 Yuflyma 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 iniţierea tratamentului cu Yuflyma.

Se recomandă ca beneficiul și riscul 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*

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

Copii și adolescenți

*Psoriazis în plăci la copii și adolescenți*

S-a stabilit siguranța și eficacitatea Yuflyma la copii și adolescenți cu vârsta între 4 și 17 ani care au psoriazis în plăci. Doza de Yuflyma recomandată este de maxim 40 mg per doză.

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

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

Doza de Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Yuflyma, pacienţii să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

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

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

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

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

*Boală Crohn la copii și adolescenți*

Doza de Yuflyma recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

**Tabelul 1. Doză de adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu boala Crohn**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **Doza de inducție** | **Doza de întreţinere începând cu săptămâna 4** |
| < 40 kg | * 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 \*   În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conştientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducţie, poate fi utilizată următoarea doză:   * 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 | 20 mg la două săptămâni |
| ≥ 40 kg | * 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2   În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conştientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducţie, poate fi utilizată următoarea doză:   * 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 | 40 mg la două săptămâni |

|  |
| --- |
|  |

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

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

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

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

*Colita ulcerativă la copii și adolescenți*

Doza de Yuflyma recomandată pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu colită ulcerativă se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 2). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

**Tabelul 2. Doza de Yuflyma pentru pacienți 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 (administrat ca o singură injecție de 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 |
| ≥ 40 kg | * 160 mg în Săptămâna 0 (administrat sub formă de două injecții de 80 mg într-o zi sau ca o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive) și * 80 mg în Săptămâna 2 (administrat ca o singură injecție de 80 mg într-o zi) | * 80 mg la două săptămâni |
| \* Pacienții copii și adolescenți care împlinesc vârsta de 18 ani în timpul tratamentului cu Yuflyma ar 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 adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

*Copii și adolescenți cu uveită*

Doza de Yuflyma recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 3). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

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

**Tabelul 3. Doza de Yuflyma la pacienţii copii și adolescenți cu uveită**

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **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 Yuflyma, o doză de încărcare de 40 mg la pacienți cu greutatea < 30 kg sau de 80 mg la pacienți

cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

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

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

Mod de administrare

Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Instrucţiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Yuflyma este disponibil și sub alte forme de prezentare.

* 1. **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii menţionaţi la pct. 6.1.

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

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

* 1. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie clar înregistrate.

Infecții

Pacienţii care utilizează antagonişti TNF au un risc crescut de apariţie a infecţiilor severe. Alterarea funcţiei pulmonare creşte riscul de apariţie a infecţiilor. Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi atent în vederea detectării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu Yuflyma. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Yuflyma nu trebuie iniţiat în cazul pacienţilor cu infecţii active, inclusiv infecţii cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma, trebuie luate în considerare riscul şi beneficiile tratamentului în cazul pacienţilor care au fost expuşi la tuberculoză şi a pacienţilor care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte infecţii oportuniste*).

Pacienţii care dezvoltă o nouă infecţie pe durata tratamentului cu Yuflyma trebuie monitorizaţi atent şi supuşi unei evaluări complete a diagnosticului Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecţie gravă sau sepsis şi trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecţia este controlată. Este necesară prudenţă din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Yuflyma la pacienţii cu antecedente de infecţii recidivante sau cu boli de fond care pot predispune la infecţii, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

*Infecţii grave*

S-au raportat infecţii grave, inclusiv sepsis cauzat de infecţii bacteriene, micobacteriene, infecţii micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecţii oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza şi pneomocistoza, la pacienţii care utilizează adalimumab.

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

*Tuberculoză*

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

Înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma, toţi pacienţii trebuie evaluaţi pentru depistarea tuberculozei active şi inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienţilor, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum şi tratament imunosupresor anterior şi/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacţia la tuberculină şi radiografia toracică) trebuie efectuate la toţi pacienţii (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea şi rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe Cardul de reamintire pentru pacient. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariţiei rezultatelor fals negative ale intradermoreacţiei la tuberculină, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

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

În toate situaţiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenţie 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 Yuflyma trebuie iniţiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma la pacienţii cu mai mulţi factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum şi la pacienţii 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 pacienţii trataţi cu adalimumab. Unii pacienţi care au fost trataţi cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu adalimumab.

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

*Alte infecții oportuniste*

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

Trebuie suspectată o infecţie micotică invazivă în cazul pacienţilor care prezintă semne şi simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpiraţii, tuse, dispnee şi/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoţite sau nu de şoc şi trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Yuflyma. La aceşti pacienţi, diagnosticarea şi administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienţilor cu infecţii micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienţii cărora li se administrează antagonişti de TNF, inclusiv adalimumab şi care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafaţă pozitiv). Unele cazuri au avut au avut o evoluţie letală. Înaintea iniţierii tratamentului cu Yuflyma, pacienţii trebuie testaţi din punct de vedere a prezenţei infecţiei VHB. Pentru pacienţii cu test pozitiv pentru infecţia cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experienţă în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Yuflyma trebuie atent monitorizaţi în ceea ce priveşte semnele şi simptomele infecţiei active cu VHB în timpul tratamentului şi câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienţii purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagonişti de TNF. Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă la pacienţii la care apare reactivarea hepatitei B şi trebuie iniţiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susţinere adecvat

Evenimente neurologice

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

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacţii alergice grave asociate cu utilizarea adalimumabului. În timpul studiilor clinice, reacţiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente. După administrarea adalimumab, au fost raportate reacţii alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacţie anafilactică sau altă reacţie alergică gravă, administrarea de Yuflyma trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluşi 64 pacienţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab, nu s-a evidenţiat scăderea hipersensibilităţii de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK, efectoare, de monocite/macrofage şi de neutrofile.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniştii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecţiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienţilor care au primit antagonişti TNF comparativ cu pacienţii din grupul de control. Totuşi, incidența a fost rară. În observaţiile de după punerea pe piaţă, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF. Există o creştere a riscului iniţial privind apariţia limfoamelor şi a leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă şi de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariţiei limfoamelor, leucemiei şi a altor afecţiuni maligne la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă, s-au raportat afecţiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenţi şi tineri (cu vârsta de până la 22 ani) trataţi cu antagonişti TNF (tratament iniţiat la vârsta ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecţiuni maligne şi au inclus afecţiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariţiei afecţiunilor maligne la copiii şi adolescenţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecţiune cu evoluţie gravă şi de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienţii tineri cărora li se administra concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecţiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenţie riscul potenţial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Yuflyma. Nu poate fi exclus riscul de apariţie a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu Yuflyma (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienţi cu afecţiuni maligne în antecedente sau pacienţi care au continuat tratamentul cu adalimumab după apariţia de boli maligne în timpul acestui tratament Astfel, trebuie luate precauţii suplimentare atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu Yuflyma la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma și în timpul tratamentului, toţi pacienţii şi mai ales pacienţii cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienţii cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinaţi pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom şi carcinom cu celule Merkel la pacienţii 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 pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecţiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toţi pacienţii aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagonişti TNF la pacienţii BPOC precum şi la pacienţii cu risc crescut pentru afecţiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaşte dacă tratamentul cu adalimumab influenţează riscul de apariţie al displaziei sau al cancerului de colon. Toţi pacienţii cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienţi cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară) sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testaţi pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament şi 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 antagonişti de TNF. În cazul folosirii adalimumab au fost raportate reacţii adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toţi pacienţii care primesc Yuflyma trebuie atenţionaţi să solicite imediat consult medical dacă apar semne şi simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Yuflyma trebuie luată în considerare în cazul pacienţilor care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecţi adulţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 şi la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecţiei de către vaccinurile cu virus viu la pacienţii care primesc adalimumab.

Se recomandă ca pacienţii pediatrici, dacă este posibil, să fie aduşi la zi cu imunizările, în concordanţă cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma.

Pacienţii trataţi cu Yuflyma pot primi vaccinările curente, cu excepţia vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu, vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii determinate de insuficienţa cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive la pacienţii care au primit tratament cu adalimumab. Yuflyma trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Yuflyma este contraindicată în cazul insuficienţei cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Yuflyma trebuie întrerupt la pacienţii la care apar simptome noi de insuficienţă cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

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

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra şi un alt

antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecţii grave fără evidenţierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacţii adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept şi anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea şi în cazul administrării concomitente de anakinra şi un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab şi anakinra. (Vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri (de exemplu anakinra şi abatacept) sau alţi antagonişti TNF, din cauza creşterii riscului de apariţie a infecţiilor, inclusiv a infecţiilor grave şi a altor potenţiale interacţiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale

Există experienţă limitată cu privire la siguranţa procedurilor chirurgicale la pacienţii trataţi cu adalimumab. Dacă se intenţionează să se efectueze o intervenţie chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătăţire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenţie chirurgicală în timpul tratamentului cu Yuflyma, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecţiilor şi trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experienţă limitată privind siguranţa la pacienţii la care se efectuează artroplastie şi sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

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

Vârstnici

La pacienţii cu vârsta peste 65 ani trataţi cu adalimumab, frecvenţa infecţiilor severe a fost mai mare (3,7%) decât la pacienţii cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluţie letală. Este necesară atenţie deosebită în ceea ce priveşte riscul de infecţie 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 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

* 1. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Adalimumab a fost studiat la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, cât şi la pacienţi care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumab a fost administrat împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea adalimumab în monoterapie Administrarea adalimumab fără metotrexat a determinat creşterea formării de anticorpi, creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de adalimumab cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagonişti TNF”).

Administrarea simultană de adalimumab cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagonişti TNF”).

* 1. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile cu potenţial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariţia sarcinii şi să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puţin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Yuflyma.

Sarcina

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

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Criteriul final principal de evaluare a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare de evaluare, 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 maimuţe, 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 acţiunii medicamentului de inhibare a inhibării TNFα. În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară şi este prezent în serul nou născuţilor femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecinţă, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut de infecţii. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție 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 consecinţă, Yuflyma poate fi folosit în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind efectele adalimumab asupra fertilității.

* 1. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

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

* 1. **Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumab a fost studiat la 9506 pacienţi în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate şi deschise pe o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienţi cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) precum şi pacienţi cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă şi uveită. În studii controlate pivot au fost implicaţi 6089 pacienţi care au primit adalimumab şi 3801 pacienţi care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

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

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate sunt infecţiile (cum sunt rinofaringită, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită), reacţiile la locul de injecţie (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem), cefalee şi durere musculoscheletică.

S-au raportat reacţii adverse grave la adalimumab. Antagoniştii TNF, cum este adalimumab, afectează

sistemul imunitar şi utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecţiilor şi a cancerului. S-au raportat de asemenea la utilizarea de adalimumab, infecţii letale și ameninţătoare de viaţă (inclusiv sepsis, infecţii oportuniste şi TB), reactivarea hepatitei B (HVB) şi variate malignităţi (inclusiv leucemie, limfom şi limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

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

Copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvenţă şi tip, cu cele întâlnite la adulţi.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Următoarea listă cu reacţii adverse are la bază experienţa din studiile clinice şi de după punerea pe piaţă şi este prezentată în funcţie de sistemele şi organele afectate, precum şi de frecvenţă în tabelul 4: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1.000 și < 1/100); rare (≥ 1/10.000 și < 1/1.000); şi cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvenţa, efectele adverse sunt menţionate în ordinea descrescândă a gravităţii. Au fost incluse şi reacţiile adverse cu frecvenţa cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicaţii. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme şi organe” apare un asterix (\*) dacă se găsesc informaţii suplimentare şi la punctele 4.3, 4.4 şi 4.8.

**Tabelul 4 Reacții adverse**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aparate, sisteme și organe** | **Frecvența** | **Reacția adversă** |
| Infecții și infestări\* | Foarte frecvente | Infecţii ale tractului respirator (inclusiv infecţii ale tractului respirator inferior şi superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită şi 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, diverticulită1) |
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)\* | Frecvente | Cancer cutanat, excluzând melanomul (inclusiv carcinomul cu celule bazale şi carcinomul cu celule scuamoase),  tumori benigne |
| Mai puțin frecvente | Limfom\*\*,  tumori solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian),  melanom\*\* |
| Rare | Leucemie1) |
| Cu frecvență necunoscută | Limfom hepatosplenic cu celule T1),  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 | Sarcoidoză1), vasculită |
| Rare | Anafilaxie1) |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Foarte frecvente | Creşterea lipidelor serice |
| Frecvente | Hipopotasemie,  creșterea acidului uric,  modificări ale concentrației serice a sodiului,  hipocalcemie,  hiperglicemie,  hipofosfatemie,  deshidratare |
| Tulburări psihice | Frecvente | Alterarea dispoziţiei (inclusiv depresie), anxietate,  Insomnie |
| Tulburări ale sistemului nervos\* | Foarte frecvente | Cefalee |
| Frecvente | Parestezie (inclusiv hipoestezie),  migrenă,  compresie radiculară |
| Mai puțin frecvente | Accident vascular cerebral1),  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,  țiuit în urechi |
| Tulburări cardiace | Frecvente | Tahicardie |
| Mai puțin frecvente | Infarct miocardic1),  aritmie,  insuficiență cardiacă congestivă |
| Rare | Stop cardiac |
| Tulburări vasculare | Frecvente | Hipertensiune arterială,  hipereremie facială,  hematom |
| Mai puțin frecvente | Anevrism aortic,  obstrucții arteriale,  tromboflebită |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Frecvente | Astm bronșic,  dispnee,  tuse |
| Mai puțin frecvente | Embolism pulmonară1),  boală pulmonară interstițială,  boală pulmonară obstructivă cronică,  pneumopatie,  revărsat pleural1) |
| Rare | Fibroză pulmonară1) |
| 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 intestinală1) |
| Tulburări hepatobiliare\* | Foarte frecvente | Creşterea enzimelor hepatice serice |
| Mai puțin frecvente | Colecistită și colelitiază,  steatoză hepatică,  creșterea bilirubinei serice |
| Rare | Hepatită,  reactivare a hepatitei B1),  hepatită autoimună1) |
| Cu frecvență necunoscută | Insuficiență hepatică1) |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Foarte frecvente | Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă) |
| Frecvente | Apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmaplantar)1), urticarie, vânătăi (inclusiv purpură),  dermatită (inclusiv eczemă),  onicoclazie,  hiperhidroză alopecie1),  prurit |
| Mai puțin frecvente | Transpirații nocturne,  răni |
| Rare | Eritem polimorf1),  sindrom Stevens-Johnson1),  edem angioneurotic1),  vasculită cutanată1),  reacţia cutanată de tip lichenoid1) |
| Cu frecvență necunoscută | Agravare a simptomelor dermatomiozitei1) |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Foarte frecvente | Dureri musculare și osoase |
| Frecvente | Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice) |
| Mai puțin frecvente | Rabdomioliză,  lupus eritematos sistemic |
| Rare | Sindrom asemănător lupusului1) |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Frecvente | Insuficiență renală,  hematurie |
| Mai puțin frecvente | Nicturie |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | Mai puțin frecvente | Disfuncție erectilă |
| Tulburări generale și  la nivelul locului  de administrare\* | Foarte frecvente | Reacție la locului injectării (inclusiv eritem la locul injectării) |
| Frecvente | Dureri la nivelul toracelui,  edem,  febră1) |
| Mai puțin frecvente | Inflamație |
| Investigații diagnostice | Frecvente | Tulburări ale coagulării şi ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parţială activată),  test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar),  creşterea lactat dehidrogenazei serice |
| Cu frecvență necunoscută | Creștere în greutate2) |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Frecvente | Tulburări ale vindecării |

\* informaţii suplimentare se găsesc şi la punctele 4.3, 4.4 şi 4.8

\*\* inclusiv studiile deschise extinse

1) inclusiv datele din raportările spontane

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

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranţă pentru pacienţii cu HS trataţi cu adalimumab săptămânal a fost în concordanță cu profilul de siguranţă cunoscut al adalimumab.

Uveită

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Reacții la locul injectării*

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, 12,9% dintre pacienţii trataţi cu adalimumab au prezentat reacţii la locul injectării (eritem şi/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacţie), comparativ cu 7,2% din pacienţi cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ În general, reacţiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

*Infecții*

În studiile clinice pivot controlate la adulţi şi copii, rata infecţiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu adalimumab şi de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu placebo şi comparator activ. Infecţiile au fost reprezentate în primul rând de rinofaringită, infecţii de tract respirator superior şi sinuzită. Majoritatea pacienţilor au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecţiilor.

Incidenţa infecţiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienţilor trataţi cu adalimumab şi de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi comparator activ.

În studiile clinice controlate şi deschise la adulţi, copii şi adolescenţi la care s-a folosit adalimumab, au fost raportate infecţii grave (inclusiv infecţii letale care au apărut rar), inclusiv tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară şi cu localizări extra-pulmonare) şi infecţii oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extra-pulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză şi listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului şi poate reflecta recrudescenţa unei boli latente.

*Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative*

Nu s-a observat nicio afecţiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienţi copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienţi. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienţi copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecţiune malignă la 192 pacienţi copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienţi. Într-un studiu cu adalimumab la pacienţi copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecţiune 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 la adulţi cu adalimumab la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă şi uveită cu o durată de cel puţin 12 săptămâni, s-au observat afecţiunile maligne altele decât limfomul şi cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporţie de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani–pacienţi dintre 5291 pacienţi trataţi cu adalimumab (interval de încredere 95 %), *versus* o proporţie de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienţi dintre 3444 pacienţi din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab şi 3,8 luni pentru pacienţii grupului control). Proporţia de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu adalimumab (interval de încredere 95 %) şi de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporţie de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu adalimumab (interval de încredere 95%) şi 0, 6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95 %) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi de 0,6 (0,1 - 4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control.

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

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

După punerea pe piaţă au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

*Autoanticorpi*

În cadrul studiilor I-V, pacienţilor 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 pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 8,1 % din pacienţii care au primit placebo şi comparator activ, care iniţial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienţi din cei 3441 trataţi cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă şi artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienţilor 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 hepatobililiare*

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienţi cu poliartrită reumatoidă şi cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 şi 104 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 3,7 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 1,6 % dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienţi cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani şi la pacienţi cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 6,1 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 1,3 % dintre pacienţii din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creştere a ALT ≥ 3 × 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 pacienţi cu boală Crohn şi colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind de la 4 la 52 săptămâni. Creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 0,9 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 0,9% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienţi copii și adolescenți cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea şi siguranţa a două scheme de tratament de întreţinere ajustate în funcţie de greutate care au urmat tratamentului de inducţie ajustat în funcţie de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creşterea ALT ≥ 3 × LNS la 2,6 % (5/192) dintre toţi pacienții din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la inițierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienţi cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 24 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 1,8 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 1,8 % dintre pacienţii din grupul de control.

Nicio creştere a ALT ≥ 3 ×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 iniţiale de 160 mg în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni din săptămâna4), la pacienţi cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 16 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 0,3 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 0,6% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate cu adalimumab cu durată de până la 80 săptămâni (doze iniţiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienţi adulți cu uveită trataţi cu adalimumab, expunerea mediană a fost de 166,5 zile şi respectiv de 105,0 zile la pacienţii din grupul control, iar creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 2,4 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 2,4% dintre pacienţii 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 ≥ 3 X LSN la 1,1% (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice pentru toate indicaţiile, pacienţii cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici şi, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii şi au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piaţă a medicamentului, la pacienţii care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficienţă hepatică, precum şi afecţiuni hepatice mai puţin severe, care pot preceda insuficienţa hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulţi, s-a observat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse legate de malignitate şi de infecţii grave atunci când se utilizează concomitent adalimumab şi azatioprină/6-mercaptopurină în comparaţie cu utilizarea adalimumabului în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

* 1. **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 faţă de doza recomandată.

1. **PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**
   1. **Proprietăți farmacodinamice**

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

Yuflyma 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 şi neutralizează funcţia biologică a TNF blocând interacţiunea acestuia cu receptorii TNF p55 şi p75 de pe suprafaţa celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacţiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderenţă răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 şi ICAM-1 cu un un CI50 de 0,1-0,2 Nm).

Efecte farmacodinamice

La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu adalimumab, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanţilor de fază acută a inflamaţiei

(proteina C reactivă (CRP) și rata de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile iniţiale. Concentraţiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 şi MMP-3) care determină remodelarea ţesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienţii trataţi cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamaţiei cronice.

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

Eficacitate și siguranță clinică

*Poliartrita reumatoidă*

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 de pacienţi în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea şi siguranţa adalimumab în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienţi au fost trataţi o perioadă de până la 120 luni. Durerea la locul de injecție la administrarea de adalimumab 40 mg/0,4 ml a fost evaluată în două studii randomizate, încrucişate cu două perioade de control activ, în regim simplu-orb.

Studiul PR I a evaluat 271 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă,

cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate şi la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranţă la metotrexat) nu a fost suficient de eficace şi la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg de adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR II a evaluat 544 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă,

cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Dozele de 20 sau 40 mg de adalimumab au fost administrate prin injecție subcutanată 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 aceeaşi perioadă. Nu a fost permis niciun alt medicament antireumatic modificator de boală.

Studiul PR III a evaluat 619 pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5-25 mg sau care manifestau intoleranţă la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu injecții cu placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 de săptămâni, 457 de pacienţi au fost înrolaţi într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab 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 siguranţa medicamentului la 636 pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admişi în studiu fie pacienţi care nu mai fuseseră niciodată trataţi cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienţi care şi-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiţia ca acesta să fie menţinut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină şi/sau săruri de aur. Pacienţii au fost randomizaţi cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR V a evaluat 799 pacienţi adulţi, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienţi netrataţi anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce priveşte 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 şi metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. După terminarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienţi au fost înrolaţi într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiile RP VI și VII au evaluat câte 60 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care au avut vârsta ≥ 18 ani. Pacienţii înrolaţi au fost fie utilizatori actuali ai adalimumab 40 mg/0,8 ml şi au evaluat media durerii la locul de injecție ca cel puţin 3 cm (pe o scală VAS de la 0 la 10 cm) sau au fost pacienţi care nu au mai fost tratați anterior cu medicamente biologice și care au început un tratament cu adalimumab 40 mg/0,8 ml. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi o doză unică de adalimumab 40 mg/0,8 ml sau adalimumab 40 mg/0,4 ml, urmate de o singură injecție a tratamentului opus la următoarea doză.

Criteriul principal final al studiilor PR I, II şi III şi obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienţi care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcţie de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Criteriul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile PR III şi V au avut un criteriu final suplimentar la 52 săptămâni şi anume întârzierea progresiei bolii (evidenţiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut drept criteriu primar final şi modificarea calităţii vieţii. Criteriul principal final de evaluare în studiile RP VI și VII a fost durerea la locul de injecție, imediat după injecție, măsurată folosind o scală VAS de la 0 la 10 cm.

*Răspunsul ACR*

Procentul de pacienţi trataţi cu adalimumab care au obţinut un răspuns ACR 20, 50 şi 70 a fost consecvent în studiile PR I, II şi III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 5.

**Tabelul 5**

**Răspunsuri ACR în cadrul studiilor placebo-   
(procentul de pacienţi)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Răspuns | Studiul PR Ia\*\* | | Studiul PR IIa\*\* | | Studiul PR IIIa\*\* | |
| Placebo/  MTXc  n=60 | Adalimumabb/ MTXc  n=63 | Placebo  n=110 | Adalimumabb  n=113 | Placebo/  MTXc n=200 | Adalimumabb/ MTXc  n=207 |
| ACR 20 | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 6 luni |
| 12 luni | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 luni | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 luni | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 luni | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 luni | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | 4,5 % | 23,2 % |

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

b 40 mg adalimumab administrat o dată la două săptămâni

c MTX = metotrexat

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

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

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienţilor care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluaţi, au menţinut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienţi care au fost randomizaţi cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienţi au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceştia, 86 pacienţi (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienţi (63,2 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR50 şi 41 pacienţi (36 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienţi, 81 de pacienţi au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 64 de pacienţi (79 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 de pacienţi (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 43 de pacienţi (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

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

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

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce, netrataţi anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab şi metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid şi semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie şi adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menţinute până în săptămâna 104 (vezi Tabelul 6)

**Tabelul 6**

**Răspunsuri ACR în studiul 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 obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

b valoarea p este obţinută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

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

În faza de extensie deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Din 542 pacienţi care au fost randomizaţi cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 pacienţi au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 154 de pacienţi (90,6 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 127 de pacienţi (74,7%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 102 pacienţi (60,0%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9 % din pacienţii care au primit un tratament concomitent cu adalimumab şi metotrexat au obţinut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6 % din pacienţi care au primit metotrexat în monoterapie şi 23,4 % din pacienţii care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab şi metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic şi statistic în ceea ce priveşte obţinerea unei remisiuni a bolii la pacienţii 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 28 pentru tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 de subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7 %) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

*Răspuns radiografic*

În studiul PR III, în care pacienţii trataţi cu adalimumab au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic şi exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat şi a componentelor sale, a scorului de eroziune şi a scorului de îngustare a spaţiului articular. La 6 şi 12 luni pacienţii care au primit adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluţie radiografică semnificativ mai redusă decât pacienţii care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 7).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienţi, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menţinută pe durata a 8 şi 10 ani. Au fost evaluaţi radiografic, la 8 ani, 81 din 207 de pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceştia, 48 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin. Au fost evaluaţi radiografic, la 10 ani, 79 din 207 de pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceştia, 40 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin.

**Tabelul 7**

**Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Placebo/  MTXa | Adalimumab/MTX  40 mg la două săptămâni | Placebo/MTX  adalimumab/MTX  (Interval de încredere 95%b) | Valoarea p |
| Scor Sharp Total | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001c |
| Scor de uzură | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| Scor JSNd | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |

ametotrexat

b Intervale de încredere de 95% pentru diferenţele de modificare a scorurilor între metotrexat şi adalimumab.

c Pe baza analizei scorurilor

d Îngustarea spaţiului articular

În studiul PR V, distrucţia structurală a articulaţiilor a fost evaluată radiologic şi a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 8).

**Tabelul 8**

**Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | MTX  n=257  (95%  IÎ: interval de încredere) | Adalimumab  n=274  (95%  IÎ: interval de încredere) | Adalimumab/MTX  n=268  (95%  IÎ: interval de încredere) | Valoarea pa | Valoarea pb | Valoarea pc |
| 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 uzură | 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 obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

b valoarea p este obţinută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

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

După 52 şi respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienţilor la care nu s-a observat progresie (modificare faţă de valoarea iniţială a Scorului Sharp Total ≤ 0,5) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu adalimumab şi metotrexat (63,8 % şi respectiv 61,2 %) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4 % şi respectiv 33,5 %, p < 0,001) şi grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7 %, p < 0,002 şi 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 vieţii în funcţie de starea de sănătate şi funcţia motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătăţii (Health Assessment Questionaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate şi bine controlate şi a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ faţă de situaţia iniţială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeaşi situaţie a fost observată în studiul PR III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului din cele patru studii susţin observaţiile/rezultatele anterior anunţate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenţei fizice precum şi cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere şi la domeniul vitalităţii 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, aşa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcţională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienţilor care au atins ameliorarea funcţiei motorii şi au continuat tratamentul, au menţinut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip deschis. Ameliorarea calităţii vieţii a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) şi ameliorarea s-a menţinut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătăţirea indicelui de dizabilitate HAQ şi componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare (p < 0.001) în tratamentul concomitent cu adalimumab şi metotrexat *comparativ cu* tratamentul cu metotrexat şi adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătăţire care s-a menţinut până în săptămâna 104. La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

*Durere la nivelul locului de injectare*

Pentru studiile PR VI și VII încrucișate și comasate, o diferență semnificativă statistic privind durerea la nivelul locului de injectare imediat după administrarea dozei a fost observată între administrarea de adalimumab 40 mg/0,8 ml şi adalimumab 40 mg/0,4 ml (medie VAS de 3,7 cm faţă de 1,2 cm, scală de 0-10 cm, P < 0,001). Aceasta a reprezentat o reducere de 84% a durerii la nivelul locului de injectare.

*Psoriazis*

Siguranţa şi eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienţii adulţi cu plăci cronice de psoriazis (≥ cu interesare a BSA (Aria de suprafaţă corporală) ≥ 10 %şi Indicele de Severitate a Suprafeţelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care erau candidaţi la un tratament sistemic sau fototerapie. 73 % din pacienţii înrolaţi în studiile I şi 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 pacienţi pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienţii au utilizat placebo sau adalimumab în doza iniţială de 80 mg urmată, după o săptămână de la doza iniţială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienţii care au atins cel puţin un PASI75 (scorul PASI îmbunătăţit cu cel puţin 75% faţă de valoarea iniţială), au intrat în Perioada B şi au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienţii care au menţinut un răspuns ≥ PASI 75 în săptămâna 33 şi au fost iniţial randomizaţi cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizaţi în Perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu iniţial PASI a fost de 18,9 şi scorul iniţial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluşi 53 % din subiecţi), la „sever” (41 %) şi la „foarte sever” (6 %).

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

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

În studiile I şi II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienţilor care au atins un răspuns PASI 75 de la iniţiere până în săptămâna 16 (vezi tabelele 9 şi 10).

**Tabelul 9**

**Studiul I (REVEAL) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N=398**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg la două săptămâni**  **N=814**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75a** | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| **PASI 100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| **PGA: Normal/minim** | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a Procentul pacienţilor care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat lavaloarea medie  b p < 0,001, adalimumab versus placebo | | |

**Tabelul 10**

**Studiul II (CHAMPION) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N=53**  **n (%)** | **MTX**  **N=110**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg la două săptămâni**  **N=108**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75** | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) a, b |
| **PASI 100** | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) c, d |
| **PGA: Normal/minim** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) a, b |
| a p < 0,001 adalimumab comparativ cu placebo  b p < 0,001 adalimumab comparativ cu metotrexat  c p < 0,001, adalimumab comparativ cu placebo  d p < 0,05 adalimumab comparativ cu metotrexat | | | |

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

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienţi care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 şi în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de

52 săptămâni şi 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 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi a fost 74,7 % şi respectiv 59 %. Într-o analiză în care toţi pacienţii care au fost scoşi din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost consideraţi non-responsivi, PASI 75 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi au fost 69,6 % şi respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschisde 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 de pacienţi care au răspuns la tratament în mod constant au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere şi de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului iniţial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni Niciunul dintre aceşti pacienţi nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5 % (218/285) dintre pacienţii care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „uşor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1 % [123/178] dintre pacienţii a căror simptomatologie a recidivat şi respectiv 88,8 % [95/107] dintre pacienţii a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranţei 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 Vieţii) o îmbunătăţire semnificativă în săptămâna 16 faţă de faza iniţială, comparativ cu placebo (studiul I şi II) şi cu MTX (studiul II). În studiul I, îmbunătăţirea scorurilor componentelor fizice şi mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparaţie cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4 % (92/349) şi 37,8% (132/349) dintre pacienţii cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50 %, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 şi respectiv 24.

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

În studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 de săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 11). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA ≥ 10 % (60 % dintre pacienți) și BSA < 10 % și ≥ 5 % (40 % dintre pacienți)).

**Tabelul 11**

**Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 de săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Criteriul final de evaluare | Săptămâna 16  Controlat-placebo | | Săptămâna 26  Controlat-placebo | | Săptămâna 52  Deschis |
| Placebo  N=108 | Adalimumab 40 mg la două săptămâni  N=109 | Placebo  N=108 | Adalimumab  40 mg la două săptămâni  N=109 | Adalimumab  40 mg la două săptămâni  N=80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA-F normal/minim şi  îmbunătățire ≥ 2 unități (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Modificare procentuală a scorului  NAPSI total (%) | -7,8 | -44,2 a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001, adalimumab versus placebo | | | | | |

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

*Hidradenită supurativă*

Eficacitatea şi siguranţa adalimumab au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo şi într-un studiu deschis extins la pacienţi adulţi cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranţă, au avut o contraindicaţie sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puţin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienţii din studiile HS-I şi HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puţin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienţii 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, pacienţii care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizaţi 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 desemnaţi 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, pacienţii 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 iniţial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienţii care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizaţi 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 desemnaţi să primească placebo în Perioada B.

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

*Răspunsul clinic*

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii și prevenirea agravării abceselor și a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puţin 50% a numărului total de abcese şi de noduli inflamatorii, cu nicio creştere a numărului de abcese și nicio creștere a numărului de drenaje ale fistulei faţă de valoarea iniţială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienţii care au fost înrolaţi în studiu având un scor iniţial 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 12). La pacienţii trataţi cu adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

**Tabelul 12**

**Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, studiile I şi II pentru HS**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **HS studiul I** | | **HS studiul II** | |
| **Placebo** | **Adalimumab 40 mg săptămânal** | **Placebo** | **Adalimumab 40 mg săptămânal** |
| Răspuns Clinic în Hidradenita supurativă  (HisCR)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  cutanateb | 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   1. Dintre toţi pacienţii randomizaţi. 2. Dintre pacienții cu un scor iniţial 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 şi 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 iniţial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calităţii vieţii legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieţii (DLQI, studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului faţă de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătăţii 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 13).

**Tabelul 13**

**Procentul pacienţilora care au atins HisCRb în săptămânile 24 şi 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 %) |
| 1. Pacienţi cu cel puţin un răspuns parţial la adalimumab 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament. 2. Pentru pacienţii care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absenţa oricărei ameliorări s-a solicitat ieşirea din studii şi au fost număraţi ca pacienţi fără răspuns la tratament. | | | |

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

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

*Boală Crohn*

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

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) şi studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizaţi 299 de pacienţi fără antagonişti TNF; placebo în săptămâna 0 şi 2, 160 mg adalimumab în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2 şi 40 mg în săptămâna 0 şi 20 mg în săptămâna 2. În studiul BC II, 325 de pacienţi care nu au răspuns sau au avut intoleranţă la infliximab au fost randomizaţi să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 şi 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluşi din studii şi de aceea aceşti pacienţi nu au fost evaluaţi în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menţinerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854pacienţi au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienţii cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificaţi şi analizaţi separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii şi ratele răspunsului din studiile BC I şi BC II sunt prezentate în Tabelul 14.

**Tabelul 14**

**Inducerea remisiei clinice şi răspunsul (Procentul pacienţilor)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **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 comparaţii 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 iniţiere cu 160/80 mg şi 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacţii adverse.

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58 % (499/854) din pacienţi au avut răspuns clinic şi au fost evaluaţi în analiza iniţială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48 % au fost expuşi anterior unui alt tratament anti TNF. Menţinerea remisiei şi ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 15. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniştii TNF.

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

**Tabelul 15**

**Menţinerea remisiei clinice şi răspunsul (Procentul pacienţilor)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **40 mg adalimumab o dată la două săptămâni** | **40 mg adalimumab săptămânal** |
| **Săptămâna 26** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Remisie clinică | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Răspuns clinic (CR-100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Pacienţi cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zilea | 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 %\* |
| Pacienţi cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zilea | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |

\*p < 0.001 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

\*\*p < 0.02 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

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

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

*Calitatea vieții*

În studiile BC I şi BC II, îmbunătăţirea 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 pacienţii randomizaţi cu adalimumab 80/40 mg şi 160/80 mg, comparativ cu placebo şi a fost semnalată, de asemenea, în studiul BC III, în săptămâna 26 şi 56 la pacienţii din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

*Colită ulcerativă*

În studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, au fost evaluate siguranţa şi eficacitatea utilizării dozelor multiple de adalimumab la pacienţi adulţi 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 CU-I, 390 pacienţii randomizaţi care nu au utilizat anterior tratament cu antagonişti TNF, li s-a administrat fie placebo în săptămâna 0 şi 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, pacienţii din ambele braţe 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 CU-II, 248 pacienţi au utilizat adalimumab 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 şi, după aceea, 40 mg o dată la două săptămâni, şi 246 pacienţi au utilizat placebo. Rezultatele clinice pentru iniţierea remisiei au fost evaluate în săptămâna 8 şi pentru menţinerea remisiei în săptămâna 52.

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

Rezultatele studiului UC-II pentru populaţia totală sunt prezentate în Tabelul 16.

**Tabelul 16.**

**Răspuns, remisie şi vindecarea mucoasei în studiul CU-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 zilea | 6 %  **(N = 140)** | 13 %\*  **(N = 150)** |
| Săptămânile 8 și 52 | | |
| Răspuns susţinut | 12 % | 24 %\*\* |
| Remisie susținută | 4 % | 8 %\* |
| Vindecarea mucoasei susţinută | 11 % | 19 %\* |

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

Răspunsul clinic reprezintă scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte şi ≥ 30 % faţă de valoarea iniţială, 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* perechile de comparație placebo

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

a Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

Dintre acei pacienţi 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 şi 20 % au fost în remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile.

În studiul CU-II, aproximativ 40 % dintre pacienţi nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF infliximab. Eficacitatea adalimumab la acei pacienţi a fost scăzută comparativ cu cea la pacienţii care nu au utilizat anterior anti-TNF. Din numărul pacienţilor care nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF, 3 % a obţinut remisia în săptămâna 52 în grupul care a utilizat placebo şi 10 % în grupul tratat cu adalimumab.

Pacienţii din studiile UC- I şi UC-II au avut opţiunea să fie înrolaţi într-un studiu deschis extins pe termen lung (CU III). După 3 ani de tratament cu adalimumab, 75 % (301/402) au continuat să fie în remisie clinică conform scorului parţial Mayo.

*Rata spitalizării*

Pe perioada a 52 de săptămâni, în studiile CU-I şi CU-II s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze şi legate de CU pentru braţul de pacienţi trataţi cu adalimumab comparativ cu braţul de pacienţi trataţi cu placebo. În grupul pacienţilor trataţi cu adalimumab, numărul spitalizărilor din orice cauze a fost 0,18 pe an-pacient *comparativ cu* 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienţi trataţi cu placebo şi 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 CU-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătăţirea 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-infecţioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau adalimumab cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

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

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

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost „timpul până la apariţia eşecului la tratament”. Eşecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie şi/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.

*Răspunsul 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 17). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 1).

**Tabelul 17**

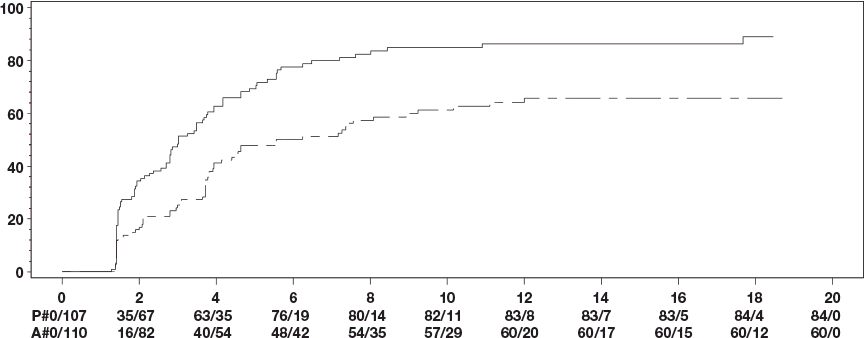
**Timpul până la apariţia eşecului la tratament în studiile UV I şi UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analiză tratament** | **N** | **Eșec N (%)** | **Timp median până la eşec (luni)** | **IRa** | **IC 95% pentru IRa** | ***valoarea* pb** |
| **timpul până la apariţia eşecului 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 apariţia eşecului 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) | NEc | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

Notă: Eşecul 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 eşec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

1. IR (indice de risc) pentru adalimumab, comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporţională a riscului, având ca factor tratamentul
2. Valoare *p* bilaterală din testul de tip log rank.
3. NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate din subiecții cu risc au avut un eveniment.

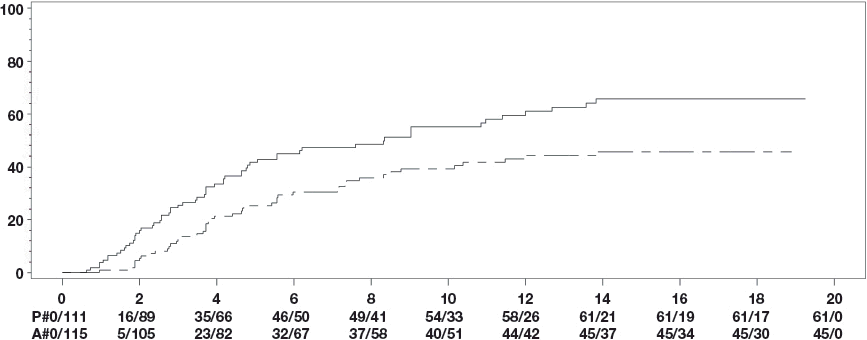
**Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II)**



**RATA DE EŞEC LA TRATAMENT (%)**

**TIMP (LUNI)**

Studiul UV I Tratament Placebo Adalimumab



**RATA DE EŞEC LA TRATAMENT (%)**

**TIMP (LUNI)**

Studiul UV II Tratament  Placebo  Adalimumab

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, diferenţe 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 de subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 de subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74 %) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3 %) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA ≤ 0,5 +, CV ≤ 0,5 +) utilizând concomitent corticosteroizi în doze ≤ 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 pacienţi cu privire la funcția vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică şi vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezenţa anticorpilor anti-adalimumab şi apariţia evenimentelor adverse.

Pacienţii din Studiile I, II şi III privind poliartrita reumatoidă au fost testaţi repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 şi luna 12, în vederea depistării apariţiei anticorpilor faţă de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienţi trataţi cu adalimumab, faţă de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 12,4%, faţă de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii cu boala Crohn, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 7/269 subiecţi (2,6%), iar la pacienţii cu colită ulcerativă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 19/487 subiecţi (3,9%).

La pacienţii adulţi cu psoriazis, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 77/920 subiecţi trataţi cu adalimumab în monoterapie (8,4%).

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

La pacienţii cu hidradenită supurativă moderată până la severă, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 10/99 subiecţi (10,1%) cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidenţa apariţiei anticorpilor anti-adalimumab la pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienţii adulți cu uveită non-fecţioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 4,8% (12/249) dintre pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă activă, forma moderată până la severă, rata de dezvoltare a anticorpilor anti-adalimumab la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3%.

Deoarece analiza imunogenităţii este specifică medicamentului, comparaţia ratelor apariţiei anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii şi adolescenţi

*Hidradenita supurativă la adolescenți*

Nu s-au desfăşurat studii clinice cu adalimumab la pacienţi adolescenţi cu HS. Eficacitatea adalimumab pentru tratamentul pacienţilor adolescenţi cu HS este preconizată pe baza unei relaţii de eficacitate şi expunere demonstrată la pacienţii adulţi cu HS şi pe probabilitatea ca evoluţia bolii, fiziopatologia şi efectele medicamentelor să fie substanţial asemănătoare cu cele observate la adulţi, la aceleaşi niveluri de expunere. Siguranţa dozei recomandate de adalimumab la populaţia de adolescenţi cu HS se bazează pe profilul de siguranţă al adalimumabului observat la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii, la doze similare sau cu administrare mai frecventă (vezi pct. 5.2).

*Boala Crohn la copii și adolescenți*

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

La toţi pacienţii s-a administrat tratament de inducţie, în regim deschis, cu o doză în funcţie de greutatea lor corporală iniţială: 160 mg în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2 pentru pacienţii ≥ 40 kg şi 80 mg şi 40 mg, respectiv, pentru pacienţii < 40 kg.

În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în funcţie de greutatea corporală la timpul respectiv, să le fie administrată fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, după cum este prezentat în Tabelul 18.

**Tabelul 18 Tratament de întreţinere**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Greutateapacientului** | **Doză redusă** | **Dozăstandard** |
| < 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 şi răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puţin 15 puncte faţă de valoarea iniţială) sunt prezentate în Tabelul 19. Rata de întrerupere a terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare este prezentată în Tabelul 20.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabelul 19**  **Studiul BC la copii și adolescenți**  **Remisie clinică şi Răspuns IABC** | | | |
|  | **Doză standard 40/20 mg la două săptămâni**  **N = 93** | **Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni**  **N = 95** | **Valoarea p**\* |
| **Săptămâna 26** |  |  |  |
| Remisie clinică | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Răspuns clinic | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **Săptămâna 52** |  |  |  |
| Remisie clinică | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Răspuns clinic | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |
| \* valoare p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabelul 20**  **Studiul BC la copii și adolescenți**  **Întreruperea terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare şi remisia fistulei** | | | |
|  | **Doză standard**  **40/20 mg la două săptămâni** | **Doză redusă**  **20/10 mg la două săptămâni** | **valoarea P1** |
| **Întreruperea terapiei cu corticosteroizi** | **N= 33** | **N=38** |  |
| Săptămâna 26 | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| Săptămâna 52 | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Întreruperea terapiei cu imunomodulatoare2** | **N=60** | **N=57** |  |
| Săptămâna 52 | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Remisia fistulei3** | **N=15** | **N=21** |  |
| Săptămâna 26 | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| Săptămâna 52 | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |

1. valoare p de comparație pentru doza standard *versus* doza redusă.
2. Tratamentul cu medicamente imunosupresoare a putut fi întrerupt numai în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului, dacă pacientul a întrunit criteriul de răspuns clinic.
3. Definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul iniţial la cel puţin 2 vizite consecutive post-iniţiale

Creşteri semnificative statistic (ameliorare) faţă de valorile iniţiale în săptămâna 26 şi 52 în ceea ce privește Indicele de Masă Corporală şi viteza de creştere în înălţime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

De asemenea, în ambele grupuri de tratament au fost observate ameliorări statistice şi clinice semnificative faţă de valorile iniţiale pentru parametri de calitate a vieţii (inclusiv IMPACT III).

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

*Colita ulcerativă la copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care aveau 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 li se administra 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 doza de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. La ambele grupuri s-a administrat doza de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a protocolului studiului, la ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție s-a administrat tratament în regim deschis cu adalimumab, la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și ≥ 30% față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a li se administra 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 protocolului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a li se administra 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 li se administra 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 utilizeze ulterior doza de întreținere respectivă.

*Rezultatele privind eficacitatea*

Criteriile finale principale de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.

Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de adalimumab în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 21.

**Tabelul 21: Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adalimumaba**  **Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1**  N=30 | **Adalimumabb, c**  **Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1**  N=47 |
| Remisie clinică | 13/30 (43,3%) | 28/47 (59,6%) |
| AAdalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și adalimumab 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2  bAdalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și adalimumab 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 doza de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2  Nota 1: la ambele grupuri cu doză de inducție s-a administrat doza de 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 ≥ 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 cărora li s-au administrat 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 22).

**Tabelul 21: Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adalimumaba**  **Maximum 40 mg la două săptămâni**  N=31 | **Adalimumabb**  **Maximum 40 mg în fiecare săptămână**  N=31 |
| Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8 | 9/31 (29,0%) | 14/31 (45,2%) |
| Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8 | 19/31 (61,3%) | 21/31 (67,7%) |
| Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8 | 12/31 (38,7%) | 16/31 (51,6%) |
| Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în Săptămâna 8 | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8c | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%) |
| aAdalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni  bAdalimumab 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 23).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabelul 23: Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI** | | |
|  | **Săptămâna 8** | |
| **Adalimumaba**  **Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1**  N=30 | **Adalimumabb,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** | |
| **Adalimumabd**  **Maximum 40 mg la două săptămâni**  N=31 | **Adalimumabe**  **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%) |
| aAdalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și adalimumab 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2  bAdalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și adalimumab 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 doza 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: la ambele grupuri cu doză de inducție s-a administrat doza de 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 li se administra 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 la care s-a administrat tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33%) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

*Calitatea vieții*

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

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

*Uveită la copii*

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

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

*Răspuns clinic*

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2, p < 0,0001 din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții la care s-a administrat 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. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75 % față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (RR = 0,25 [IÎ 95%: 0,12; 0,49]).

**Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii și adolescenți**

텍스트, 도표, 라인, 직사각형이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

A

Р

**PROBABILITATEA DE EȘEC LA TRATAMENT**

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

0,0

H

P

**TIMP (SĂPTĂMÂNI)**

Tratament  Placebo Adalimumab

Notă: P = Placebo (Număr la Risc); A = Adalimumab (Număr la Risc).

* 1. **Proprietăți farmacocinetice**

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbţia şi distribuţia adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentraţiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64 %. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 şi 10 mg/kg, concentraţiile au fost proporţionale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 şi 15 ml/oră, volumul de distribuţie (Vss) a variat între 5 şi 6 litri, iar timpul de înjumătăţire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentraţiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulţi pacienţi cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96 % din concentraţiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 μg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) şi respectiv de 8 până la 9 μg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentraţiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporţional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 şi 80 mg la două săptămâni şi săptămânal.

La pacienții adulţi 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.

Pacienţii adulți cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg adalimumab în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2 au atins concentraţii serice ale adalimumab de aproximativ 7 μg/ml până la 8 μg/ml în săptămâna 2 şi săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentraţiei 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 pacienţii cu boala Crohn, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 μg/ml de iniţiere la doza de încărcare adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La pacienţii cu boala Crohn, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 μg/ml de iniţiere la doza de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2. S-a observat la pacienţii cu boală Crohn care au primit o doză de întreţinere adalimumab 40 mg la două săptămâni, o medie a concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 μg/ml.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducţie de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 şi respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcţie de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± DS) concentraţiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 μg/ml pentru pacienţii cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) şi 10,6 ± 6,1 μg/ml pentru pacienţii < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienţii care au menţinut tratamentul randomizat, media (± DS) concentraţiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost 9,5 ± 5,6 μg/ml pentru grupul cu doză standard și 3,5 ± 2,2 μg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentraţiile medii minime au fost menţinute la pacienţii care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienţii care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentraţiile serice medii (± DS) ale adalimumab în săptămâna 52 au fost de 15,3 ± 11,4 g/mL (40/20 mg, săptămânal) şi de 6,7± 3,5 g/mL (20/10 mg, săptămânal).

În timpul perioadei de iniţiere a tratamentului, la pacienţii cu colită ulcerativă, o doză de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2 a determinat concentraţii plasmatice minime ale adalimumab de aproximativ 12 μg/ml. La pacienţii cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreţinere adalimumab 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentraţii minime medii la starea de echilibru de aproximativ 8 μg/ml.

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

La pacienţii adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentraţii medii la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 μg/ml.

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

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

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

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

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

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaţionale cu date de la peste 1300 de pacienţi cu PR au dezvăluit o tendinţă către un clearance aparent mai mare al adalimumabului odată cu creşterea greutăţii corporale. După ajustarea dozei în funcţie de diferenţele de greutate, sexul şi vârsta au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentraţiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienţii cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

* 1. **Date preclinice de siguranță**

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

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluţiei perinatale a fost efectuat la maimuţe cynomolgus cu doze de 0, 30 şi 100 mg/kg (9-17 maimuţe/grup) şi nu a evidenţiat leziuni ale feţilor datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate şi nici o evaluare standard a fertilităţii şi a toxicităţii postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucişată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor şi din cauza prezenţei unor anticorpi neutralizanţi la rozătoare.

1. **PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**
   1. **Lista excipienților**

Acid acetic

Acetat de sodiu trihidrat

Glicină

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

* 1. **Incompatibilități**

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

* 1. **Perioada de valabilitate**

3 ani

* 1. **Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută sau stiloul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Seringa preumplută Yuflyma sau stiloul preumplut poate fi depozitat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o perioadă de până la 31 de zile. Seringa preumplută sau stiloul preumplut trebuie să fie ferit de lumină și aruncat dacă nu este utilizat în perioada de 31 de zile.

* 1. **Natura și conținutul ambalajului**

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție injectabilă într-o seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) şi un ac cu un suport de ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

* 1 seringă preumplută (0,8 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

Seringa este confecţionată din sticlă de tip I cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) şi un ac cu un suport de ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

* 1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac (0,8 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Soluție injectabilă în stilou preumplut pentru administrare la pacienți, care conține o seringă preumplută. Seringa din interiorul stiloului este confecționată din sticlă de tip 1 cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) și un ac cu suport pentru ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

* + 1 stilou preumplut (0,8 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.
  + 3 stilouri preumplute (0,8 ml soluție sterilă) cu 4 tampoane alcool.

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

* 1. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

1. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

1. **NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

1. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 11 februarie 2021

1. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută doză unică de 0,2 ml conţine adalimumab 20 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

1. **FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la brun deschis.

1. **DATE CLINICE**
   1. **Indicații terapeutice**

Artrită juvenilă idiopatică

*Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară*

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

*Artrită asociată entezitei*

Yuflyma este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional sau care au intoleranţă la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

Boală Crohn la copii și adolescenți

Yuflyma 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 convenţional, inclusiv la tratamentul nutriţional iniţial şi la medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare, sau la pacienţii care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Copii și adolescenți cu uveită

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

* 1. **Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Yuflyma trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor pentru care este indicat Yuflyma. Înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma, medicii oftalmologi sunt sfătuiţi să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experienţă în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienţii trataţi cu Yuflyma trebuie să primească Cardul de reamintire pentru pacient.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienţii pot să-şi autoadministreze Yuflyma dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat şi dacă se asigură supravegherea medicală în funcţie de necesităţi.

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

Doze

*Copii și adolescenți*

*Artrită juvenilă idiopatică*

*Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani*

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

**Tabelul 1. Doza de Yuflyma pentru pacienţii cu Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară**

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **Doza** |
| 10 kg până la < 30 kg | – |
| ≥ 30 kg | 40 mg la două săptămâni |

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienţii care nu au răspuns în această perioadă.

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

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

*Artrită asociată entezitei*

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

**Tabelul 2. Doza de Yuflyma la pacienți cu artrită asociată entezitei**

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **Doza** |
| 15 kg până la < 30 kg | 20 mg la două săptămâni |
| ≥ 30 kg | 40 mg la două săptămâni |

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

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

*Psoriazis în plăci la copii și adolescenți*

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

**Tabelul 3. Doza de Yuflyma la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci**

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **Doza** |
| 15 kg până la < 30 kg | Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. |
| ≥ 30 kg | Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. |

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

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu adalimumab, 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 indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 4 ani

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

*Boală Crohn la copii și adolescenți*

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

**Tabelul 4. Doză de adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu boala Crohn**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **Doza de inducție** | **Doza de întreţinere începând cu săptămâna 4** |
| < 40 kg | * 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 \*   În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conştientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducţie, poate fi utilizată următoarea doză:   * 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 | 20 mg la două săptămâni |
| ≥ 40 kg | * 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2   În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conştientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducţie, poate fi utilizată următoarea doză:   * 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 | 40 mg la două săptămâni |

|  |
| --- |
|  |

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

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

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

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

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

*Copii și adolescenți cu uveită*

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

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

**Tabelul 5. Doza de Yuflyma la pacienţii copii și adolescenți cu uveită**

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea pacientului** | **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 Yuflyma, o doză de încărcare de 40 mg la pacienți cu greutatea < 30 kg sau de 80 mg la pacienți

cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

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

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

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

Insuficienţă renală şi/sau hepatică

Adalimumab nu a fost studiat în cadrul acestor populaţii de pacienţi. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Mod de administrare

Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Instrucţiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Yuflyma este disponibil și sub alte forme de prezentare.

* 1. **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii menţionaţi la pct. 6.1.

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

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

* 1. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie clar înregistrate.

Infecții

Pacienţii care utilizează antagonişti TNF au un risc crescut de apariţie a infecţiilor severe. Alterarea funcţiei pulmonare creşte riscul de apariţie a infecţiilor. Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi atent în vederea detectării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu Yuflyma. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Yuflyma nu trebuie iniţiat în cazul pacienţilor cu infecţii active, inclusiv infecţii cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma, trebuie luate în considerare riscul şi beneficiile tratamentului în cazul pacienţilor care au fost expuşi la tuberculoză şi a pacienţilor care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte infecţii oportuniste*).

Pacienţii care dezvoltă o nouă infecţie pe durata tratamentului cu Yuflyma trebuie monitorizaţi atent şi supuşi unei evaluări complete a diagnosticului Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecţie gravă sau sepsis şi trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecţia este controlată. Este necesară prudenţă din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Yuflyma la pacienţii cu antecedente de infecţii recidivante sau cu boli de fond care pot predispune la infecţii, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

*Infecţii grave*

S-au raportat infecţii grave, inclusiv sepsis cauzat de infecţii bacteriene, micobacteriene, infecţii micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecţii oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza şi pneomocistoza, la pacienţii care utilizează adalimumab.

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

*Tuberculoză*

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

Înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma, toţi pacienţii trebuie evaluaţi pentru depistarea tuberculozei active şi inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienţilor, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum şi tratament imunosupresor anterior şi/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacţia la tuberculină şi radiografia toracică) trebuie efectuate la toţi pacienţii (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea şi rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe Cardul de reamintire pentru pacient. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariţiei rezultatelor fals negative ale intradermoreacţiei la tuberculină, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

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

În toate situaţiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenţie 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 Yuflyma trebuie iniţiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma la pacienţii cu mai mulţi factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum şi la pacienţii 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 pacienţii trataţi cu adalimumab. Unii pacienţi care au fost trataţi cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu adalimumab.

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

*Alte infecții oportuniste*

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

Trebuie suspectată o infecţie micotică invazivă în cazul pacienţilor care prezintă semne şi simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpiraţii, tuse, dispnee şi/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoţite sau nu de şoc şi trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Yuflyma. La aceşti pacienţi, diagnosticarea şi administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienţilor cu infecţii micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienţii cărora li se administrează antagonişti de TNF, inclusiv adalimumab şi care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafaţă pozitiv). Unele cazuri au avut au avut o evoluţie letală. Înaintea iniţierii tratamentului cu Yuflyma, pacienţii trebuie testaţi din punct de vedere a prezenţei infecţiei VHB. Pentru pacienţii cu test pozitiv pentru infecţia cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experienţă în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Yuflyma trebuie atent monitorizaţi în ceea ce priveşte semnele şi simptomele infecţiei active cu VHB în timpul tratamentului şi câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienţii purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagonişti de TNF. Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă la pacienţii la care apare reactivarea hepatitei B şi trebuie iniţiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susţinere adecvat

Evenimente neurologice

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

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacţii alergice grave asociate cu utilizarea adalimumabului. În timpul studiilor clinice, reacţiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente. După administrarea adalimumab, au fost raportate reacţii alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacţie anafilactică sau altă reacţie alergică gravă, administrarea de Yuflyma trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluşi 64 pacienţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab, nu s-a evidenţiat scăderea hipersensibilităţii de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK, efectoare, de monocite/macrofage şi de neutrofile.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniştii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecţiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienţilor care au primit antagonişti TNF comparativ cu pacienţii din grupul de control. Totuşi, incidența a fost rară. În observaţiile de după punerea pe piaţă, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF. Există o creştere a riscului iniţial privind apariţia limfoamelor şi a leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă şi de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariţiei limfoamelor, leucemiei şi a altor afecţiuni maligne la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă, s-au raportat afecţiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenţi şi tineri (cu vârsta de până la 22 ani) trataţi cu antagonişti TNF (tratament iniţiat la vârsta ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecţiuni maligne şi au inclus afecţiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariţiei afecţiunilor maligne la copiii şi adolescenţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecţiune cu evoluţie gravă şi de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienţii tineri cărora li se administra concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecţiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenţie riscul potenţial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Yuflyma. Nu poate fi exclus riscul de apariţie a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu Yuflyma (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienţi cu afecţiuni maligne în antecedente sau pacienţi care au continuat tratamentul cu adalimumab după apariţia de boli maligne în timpul acestui tratament Astfel, trebuie luate precauţii suplimentare atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu Yuflyma la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma și în timpul tratamentului, toţi pacienţii şi mai ales pacienţii cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienţii cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinaţi pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom şi carcinom cu celule Merkel la pacienţii 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 pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecţiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toţi pacienţii aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagonişti TNF la pacienţii BPOC precum şi la pacienţii cu risc crescut pentru afecţiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaşte dacă tratamentul cu adalimumab influenţează riscul de apariţie al displaziei sau al cancerului de colon. Toţi pacienţii cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienţi cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară) sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testaţi pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament şi 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 antagonişti de TNF. În cazul folosirii adalimumab au fost raportate reacţii adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toţi pacienţii care primesc Yuflyma trebuie atenţionaţi să solicite imediat consult medical dacă apar semne şi simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Yuflyma trebuie luată în considerare în cazul pacienţilor care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecţi adulţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 şi la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecţiei de către vaccinurile cu virus viu la pacienţii care primesc adalimumab.

Se recomandă ca pacienţii pediatrici, dacă este posibil, să fie aduşi la zi cu imunizările, în concordanţă cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma.

Pacienţii trataţi cu Yuflyma pot primi vaccinările curente, cu excepţia vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu, vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii determinate de insuficienţa cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive la pacienţii care au primit tratament cu adalimumab. Yuflyma trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Yuflyma este contraindicată în cazul insuficienţei cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Yuflyma trebuie întrerupt la pacienţii la care apar simptome noi de insuficienţă cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

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

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra şi un alt

antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecţii grave fără evidenţierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacţii adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept şi anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea şi în cazul administrării concomitente de anakinra şi un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab şi anakinra. (Vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri (de exemplu anakinra şi abatacept) sau alţi antagonişti TNF, din cauza creşterii riscului de apariţie a infecţiilor, inclusiv a infecţiilor grave şi a altor potenţiale interacţiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale

Există experienţă limitată cu privire la siguranţa procedurilor chirurgicale la pacienţii trataţi cu adalimumab. Dacă se intenţionează să se efectueze o intervenţie chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătăţire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenţie chirurgicală în timpul tratamentului cu Yuflyma, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecţiilor şi trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experienţă limitată privind siguranţa la pacienţii la care se efectuează artroplastie şi sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

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

Vârstnici

La pacienţii cu vârsta peste 65 ani trataţi cu adalimumab, frecvenţa infecţiilor severe a fost mai mare (3,7%) decât la pacienţii cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluţie letală. Este necesară atenţie deosebită în ceea ce priveşte riscul de infecţie 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 0,2 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

* 1. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Adalimumab a fost studiat la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, cât şi la pacienţi care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumab a fost administrat împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea adalimumab în monoterapie Administrarea adalimumab fără metotrexat a determinat creşterea formării de anticorpi, creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de adalimumab cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagonişti TNF”).

Administrarea simultană de adalimumab cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagonişti TNF”).

* 1. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile cu potenţial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariţia sarcinii şi să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puţin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Yuflyma.

Sarcina

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

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Criteriul final principal de evaluare a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare de evaluare, 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 maimuţe, 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 acţiunii medicamentului de inhibare a inhibării TNFα. În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară şi este prezent în serul nou născuţilor femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecinţă, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut de infecţii. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție 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 consecinţă, Yuflyma poate fi folosit în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind efectele adalimumab asupra fertilității.

* 1. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

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

* 1. **Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumab a fost studiat la 9506 pacienţi în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate şi deschise pe o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienţi cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) precum şi pacienţi cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă şi uveită. În studii controlate pivot au fost implicaţi 6089 pacienţi care au primit adalimumab şi 3801 pacienţi care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

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

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate sunt infecţiile (cum sunt rinofaringită, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită), reacţiile la locul de injecţie (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem), cefalee şi durere musculoscheletică.

S-au raportat reacţii adverse grave la adalimumab. Antagoniştii TNF, cum este adalimumab, afectează

sistemul imunitar şi utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecţiilor şi a cancerului. S-au raportat de asemenea la utilizarea de adalimumab, infecţii letale și ameninţătoare de viaţă (inclusiv sepsis, infecţii oportuniste şi TB), reactivarea hepatitei B (HVB) şi variate malignităţi (inclusiv leucemie, limfom şi limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

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

Copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvenţă şi tip, cu cele întâlnite la adulţi.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Următoarea listă cu reacţii adverse are la bază experienţa din studiile clinice şi de după punerea pe piaţă şi este prezentată în funcţie de sistemele şi organele afectate, precum şi de frecvenţă în tabelul 6: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1.000 și < 1/100); rare (≥ 1/10.000 și < 1/1.000); şi cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvenţa, efectele adverse sunt menţionate în ordinea descrescândă a gravităţii. Au fost incluse şi reacţiile adverse cu frecvenţa cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicaţii. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme şi organe” apare un asterix (\*) dacă se găsesc informaţii suplimentare şi la punctele 4.3, 4.4 şi 4.8.

**Tabelul 6 Reacții adverse**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aparate, sisteme și organe** | **Frecvența** | **Reacția adversă** |
| Infecții și infestări\* | Foarte frecvente | Infecţii ale tractului respirator (inclusiv infecţii ale tractului respirator inferior şi superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită şi 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, diverticulită1) |
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)\* | Frecvente | Cancer cutanat, excluzând melanomul (inclusiv carcinomul cu celule bazale şi carcinomul cu celule scuamoase),  tumori benigne |
| Mai puțin frecvente | Limfom\*\*,  tumori solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian),  melanom\*\* |
| Rare | Leucemie1) |
| Cu frecvență necunoscută | Limfom hepatosplenic cu celule T1),  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 | Sarcoidoză1), vasculită |
| Rare | Anafilaxie1) |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Foarte frecvente | Creşterea lipidelor serice |
| Frecvente | Hipopotasemie,  creșterea acidului uric,  modificări ale concentrației serice a sodiului,  hipocalcemie,  hiperglicemie,  hipofosfatemie,  deshidratare |
| Tulburări psihice | Frecvente | Alterarea dispoziţiei (inclusiv depresie), anxietate,  Insomnie |
| Tulburări ale sistemului nervos\* | Foarte frecvente | Cefalee |
| Frecvente | Parestezie (inclusiv hipoestezie),  migrenă,  compresie radiculară |
| Mai puțin frecvente | Accident vascular cerebral1),  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,  țiuit în urechi |
| Tulburări cardiace | Frecvente | Tahicardie |
| Mai puțin frecvente | Infarct miocardic1),  aritmie,  insuficiență cardiacă congestivă |
| Rare | Stop cardiac |
| Tulburări vasculare | Frecvente | Hipertensiune arterială,  hipereremie facială,  hematom |
| Mai puțin frecvente | Anevrism aortic,  obstrucții arteriale,  tromboflebită |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Frecvente | Astm bronșic,  dispnee,  tuse |
| Mai puțin frecvente | Embolism pulmonară1),  boală pulmonară interstițială,  boală pulmonară obstructivă cronică,  pneumopatie,  revărsat pleural1) |
| Rare | Fibroză pulmonară1) |
| 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 intestinală1) |
| Tulburări hepatobiliare\* | Foarte frecvente | Creşterea enzimelor hepatice serice |
| Mai puțin frecvente | Colecistită și colelitiază,  steatoză hepatică,  creșterea bilirubinei serice |
| Rare | Hepatită,  reactivare a hepatitei B1),  hepatită autoimună1) |
| Cu frecvență necunoscută | Insuficiență hepatică1) |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Foarte frecvente | Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă) |
| Frecvente | Apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmaplantar)1), urticarie, vânătăi (inclusiv purpură),  dermatită (inclusiv eczemă),  onicoclazie,  hiperhidroză alopecie1),  prurit |
| Mai puțin frecvente | Transpirații nocturne,  răni |
| Rare | Eritem polimorf1),  sindrom Stevens-Johnson1),  edem angioneurotic1),  vasculită cutanată1),  reacţia cutanată de tip lichenoid1) |
| Cu frecvență necunoscută | Agravare a simptomelor dermatomiozitei1) |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Foarte frecvente | Dureri musculare și osoase |
| Frecvente | Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice) |
| Mai puțin frecvente | Rabdomioliză,  lupus eritematos sistemic |
| Rare | Sindrom asemănător lupusului1) |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Frecvente | Insuficiență renală,  hematurie |
| Mai puțin frecvente | Nicturie |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | Mai puțin frecvente | Disfuncție erectilă |
| Tulburări generale și  la nivelul locului  de administrare\* | Foarte frecvente | Reacție la locului injectării (inclusiv eritem la locul injectării) |
| Frecvente | Dureri la nivelul toracelui,  edem,  febră1) |
| Mai puțin frecvente | Inflamație |
| Investigații diagnostice | Frecvente | Tulburări ale coagulării şi ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parţială activată),  test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar),  creşterea lactat dehidrogenazei serice |
| Cu frecvență necunoscută | Creștere în greutate2) |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Frecvente | Tulburări ale vindecării |

\* informaţii suplimentare se găsesc şi la punctele 4.3, 4.4 şi 4.8

\*\* inclusiv studiile 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.

Uveită

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Reacții la locul injectării*

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, 12,9% dintre pacienţii trataţi cu adalimumab au prezentat reacţii la locul injectării (eritem şi/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacţie), comparativ cu 7,2% din pacienţi cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ În general, reacţiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

*Infecții*

În studiile clinice pivot controlate la adulţi şi copii, rata infecţiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu adalimumab şi de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu placebo şi comparator activ. Infecţiile au fost reprezentate în primul rând de rinofaringită, infecţii de tract respirator superior şi sinuzită. Majoritatea pacienţilor au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecţiilor.

Incidenţa infecţiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienţilor trataţi cu adalimumab şi de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi comparator activ.

În studiile clinice controlate şi deschise la adulţi, copii şi adolescenţi la care s-a folosit adalimumab, au fost raportate infecţii grave (inclusiv infecţii letale care au apărut rar), inclusiv tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară şi cu localizări extra-pulmonare) şi infecţii oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extra-pulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză şi listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului şi poate reflecta recrudescenţa unei boli latente.

*Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative*

Nu s-a observat nicio afecţiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienţi copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienţi. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienţi copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecţiune malignă la 192 pacienţi copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienţi. Într-un studiu cu adalimumab la pacienţi copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecţiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți pediatrici cu uveită, la 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 la adulţi cu adalimumab la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă şi uveită cu o durată de cel puţin 12 săptămâni, s-au observat afecţiunile maligne altele decât limfomul şi cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporţie de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani–pacienţi dintre 5291 pacienţi trataţi cu adalimumab (interval de încredere 95 %), *versus* o proporţie de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienţi dintre 3444 pacienţi din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab şi 3,8 luni pentru pacienţii grupului control). Proporţia de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu adalimumab (interval de încredere 95 %) şi de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporţie de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu adalimumab (interval de încredere 95%) şi 0, 6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95 %) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi de 0,6 (0,1 - 4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control.

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

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

După punerea pe piaţă au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

*Autoanticorpi*

În cadrul studiilor I-V, pacienţilor 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 pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 8,1 % din pacienţii care au primit placebo şi comparator activ, care iniţial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienţi din cei 3441 trataţi cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă şi artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienţilor 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 hepatobililiare*

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienţi cu poliartrită reumatoidă şi cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 şi 104 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 3,7 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 1,6 % dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienţi cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani şi la pacienţi cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 6,1 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 1,3 % dintre pacienţii din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creştere a ALT ≥ 3 × 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 pacienţi cu boală Crohn şi colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind de la 4 la 52 săptămâni. Creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 0,9 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 0,9% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienţi copii și adolescenți cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea şi siguranţa a două scheme de tratament de întreţinere ajustate în funcţie de greutate care au urmat tratamentului de inducţie ajustat în funcţie de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creşterea ALT ≥ 3 × LNS la 2,6 % (5/192) dintre toţi pacienții din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la inițierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienţi cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 24 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 1,8 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 1,8 % dintre pacienţii din grupul de control.

Nicio creştere a ALT ≥ 3 ×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 cu durată de până la 80 săptămâni (doze iniţiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienţi adulți cu uveită trataţi cu adalimumab, expunerea mediană a fost de 166,5 zile şi respectiv de 105,0 zile la pacienţii din grupul control, iar creşterea ALT ≥ 3 × LSN s-a întâlnit la 2,4 % dintre pacienţii trataţi cu adalimumab şi la 2,4% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile clinice pentru toate indicaţiile, pacienţii cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici şi, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii şi au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piaţă a medicamentului, la pacienţii care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficienţă hepatică, precum şi afecţiuni hepatice mai puţin severe, care pot preceda insuficienţa hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulţi, s-a observat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse legate de malignitate şi de infecţii grave atunci când se utilizează concomitent adalimumab şi azatioprină/6-mercaptopurină în comparaţie cu utilizarea adalimumabului în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

* 1. **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 faţă de doza recomandată.

1. **PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**
   1. **Proprietăți farmacodinamice**

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

Yuflyma 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 şi neutralizează funcţia biologică a TNF blocând interacţiunea acestuia cu receptorii TNF p55 şi p75 de pe suprafaţa celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacţiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderenţă răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 şi ICAM-1 cu un un CI50 de 0,1-0,2 Nm).

Efecte farmacodinamice

La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu adalimumab, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanţilor de fază acută a inflamaţiei

(proteina C reactivă (CRP) și rata de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile iniţiale. Concentraţiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 şi MMP-3) care determină remodelarea ţesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienţii trataţi cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamaţiei cronice.

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

Eficacitate și siguranță clinică

*Adulţi cu poliartrită reumatoidă*

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

Studiul PR I a evaluat 271 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă,

cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate şi la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranţă la metotrexat) nu a fost suficient de eficace şi la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg de adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR II a evaluat 544 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă,

cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Dozele de 20 sau 40 mg de adalimumab au fost administrate prin injecție subcutanată 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 aceeaşi perioadă. Nu a fost permis niciun alt medicament antireumatic modificator de boală.

Studiul PR III a evaluat 619 pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5-25 mg sau care manifestau intoleranţă la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu injecții cu placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 de săptămâni, 457 de pacienţi au fost înrolaţi într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab 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 siguranţa medicamentului la 636 pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admişi în studiu fie pacienţi care nu mai fuseseră niciodată trataţi cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienţi care şi-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiţia ca acesta să fie menţinut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină şi/sau săruri de aur. Pacienţii au fost randomizaţi cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR V a evaluat 799 pacienţi adulţi, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienţi netrataţi anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce priveşte 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 şi metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. După terminarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienţi au fost înrolaţi într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Criteriul principal final al studiilor PR I, II şi III şi obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienţi care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcţie de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Criteriul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile PR III şi V au avut un criteriu final suplimentar la 52 săptămâni şi anume întârzierea progresiei bolii (evidenţiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut drept criteriu primar final şi modificarea calităţii vieţii.

*Răspunsul ACR*

Procentul de pacienţi trataţi cu adalimumab care au obţinut un răspuns ACR 20, 50 şi 70 a fost consecvent în studiile PR I, II şi III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 7.

**Tabelul 7**

**Răspunsuri ACR în cadrul studiilor placebo-   
(procentul de pacienţi)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Răspuns | Studiul PR Ia\*\* | | Studiul PR IIa\*\* | | Studiul PR IIIa\*\* | |
| Placebo/  MTXc  n=60 | Adalimumabb/ MTXc  n=63 | Placebo  n=110 | Adalimumabb  n=113 | Placebo/  MTXc n=200 | Adalimumabb/ MTXc  n=207 |
| ACR 20 | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 6 luni |
| 12 luni | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 luni | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 luni | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 luni | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 luni | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | Nu este cazul | 4,5 % | 23,2 % |

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

b 40 mg adalimumab administrat o dată la două săptămâni

c MTX = metotrexat

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

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

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienţilor care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluaţi, au menţinut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienţi care au fost randomizaţi cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienţi au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceştia, 86 pacienţi (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienţi (63,2 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR50 şi 41 pacienţi (36 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienţi, 81 de pacienţi au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 64 de pacienţi (79 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 de pacienţi (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 43 de pacienţi (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

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

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

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce, netrataţi anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab şi metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid şi semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie şi adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menţinute până în săptămâna 104 (vezi Tabelul 8)

**Tabelul 8**

**Răspunsuri ACR în studiul 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 obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

b valoarea p este obţinută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

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

În faza de extensie deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Din 542 pacienţi care au fost randomizaţi cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 pacienţi au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 154 de pacienţi (90,6 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 127 de pacienţi (74,7%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 102 pacienţi (60,0%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9 % din pacienţii care au primit un tratament concomitent cu adalimumab şi metotrexat au obţinut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6 % din pacienţi care au primit metotrexat în monoterapie şi 23,4 % din pacienţii care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab şi metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic şi statistic în ceea ce priveşte obţinerea unei remisiuni a bolii la pacienţii 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 28 pentru tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 de subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7 %) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

*Răspuns radiografic*

În studiul PR III, în care pacienţii trataţi cu adalimumab au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic şi exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat şi a componentelor sale, a scorului de eroziune şi a scorului de îngustare a spaţiului articular. La 6 şi 12 luni pacienţii care au primit adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluţie radiografică semnificativ mai redusă decât pacienţii care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 9).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienţi, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menţinută pe durata a 8 şi 10 ani. Au fost evaluaţi radiografic, la 8 ani, 81 din 207 de pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceştia, 48 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin. Au fost evaluaţi radiografic, la 10 ani, 79 din 207 de pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceştia, 40 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin.

**Tabelul 9**

**Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Placebo/  MTXa | Adalimumab/MTX  40 mg la două săptămâni | Placebo/MTX  adalimumab/MTX  (Interval de încredere 95%b) | Valoarea p |
| Scor Sharp Total | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001c |
| Scor de uzură | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| Scor JSNd | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |

ametotrexat

b Intervale de încredere de 95% pentru diferenţele de modificare a scorurilor între metotrexat şi adalimumab.

c Pe baza analizei scorurilor

d Îngustarea spaţiului articular

În studiul PR V, distrucţia structurală a articulaţiilor a fost evaluată radiologic şi a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 10).

**Tabelul 10**

**Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | MTX  n=257  (95%  IÎ: interval de încredere) | Adalimumab  n=274  (95%  IÎ: interval de încredere) | Adalimumab/MTX  n=268  (95%  IÎ: interval de încredere) | Valoarea pa | Valoarea pb | Valoarea pc |
| 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 uzură | 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 obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

b valoarea p este obţinută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie şi combinaţia adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

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

După 52 şi respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienţilor la care nu s-a observat progresie (modificare faţă de valoarea iniţială a Scorului Sharp Total ≤ 0,5) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu adalimumab şi metotrexat (63,8 % şi respectiv 61,2 %) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4 % şi respectiv 33,5 %, p < 0,001) şi grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7 %, p < 0,002 şi 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 vieţii în funcţie de starea de sănătate şi funcţia motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătăţii (Health Assessment Questionaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate şi bine controlate şi a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ faţă de situaţia iniţială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeaşi situaţie a fost observată în studiul PR III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului din cele patru studii susţin observaţiile/rezultatele anterior anunţate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenţei fizice precum şi cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere şi la domeniul vitalităţii 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, aşa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcţională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienţilor care au atins ameliorarea funcţiei motorii şi au continuat tratamentul, au menţinut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip deschis. Ameliorarea calităţii vieţii a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) şi ameliorarea s-a menţinut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătăţirea indicelui de dizabilitate HAQ şi componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare (p < 0.001) în tratamentul concomitent cu adalimumab şi metotrexat *comparativ cu* tratamentul cu metotrexat şi adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătăţire care s-a menţinut până în săptămâna 104. La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

*Psoriazis în plăci la adulți*

Siguranţa şi eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienţii adulţi cu plăci cronice de psoriazis (≥ cu interesare a BSA (Aria de suprafaţă corporală) ≥ 10 %şi Indicele de Severitate a Suprafeţelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care erau candidaţi la un tratament sistemic sau fototerapie. 73 % din pacienţii înrolaţi în studiile I şi 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 pacienţi pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienţii au utilizat placebo sau adalimumab în doza iniţială de 80 mg urmată, după o săptămână de la doza iniţială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienţii care au atins cel puţin un PASI75 (scorul PASI îmbunătăţit cu cel puţin 75% faţă de valoarea iniţială), au intrat în Perioada B şi au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienţii care au menţinut un răspuns ≥ PASI 75 în săptămâna 33 şi au fost iniţial randomizaţi cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizaţi în Perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu iniţial PASI a fost de 18,9 şi scorul iniţial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluşi 53 % din subiecţi), la „sever” (41 %) şi la „foarte sever” (6 %).

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

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

În studiile I şi II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienţilor care au atins un răspuns PASI 75 de la iniţiere până în săptămâna 16 (vezi tabelele 11 şi 12).

**Tabelul 11**

**Studiul I (REVEAL) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N=398**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg la două săptămâni**  **N=814**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75a** | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| **PASI 100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| **PGA: Normal/minim** | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a Procentul pacienţilor care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat lavaloarea medie  b p < 0,001, adalimumab versus placebo | | |

**Tabelul 12**

**Studiul II (CHAMPION) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N=53**  **n (%)** | **MTX**  **N=110**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg la două săptămâni**  **N=108**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75** | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) a, b |
| **PASI 100** | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) c, d |
| **PGA: Normal/minim** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) a, b |
| a p < 0,001 adalimumab comparativ cu placebo  b p < 0,001 adalimumab comparativ cu metotrexat  c p < 0,001, adalimumab comparativ cu placebo  d p < 0,05 adalimumab comparativ cu metotrexat | | | |

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

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienţi care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 şi în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de

52 săptămâni şi 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 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi a fost 74,7 % şi respectiv 59 %. Într-o analiză în care toţi pacienţii care au fost scoşi din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost consideraţi non-responsivi, PASI 75 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi au fost 69,6 % şi respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschisde 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 de pacienţi care au răspuns la tratament în mod constant au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere şi de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului iniţial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni Niciunul dintre aceşti pacienţi nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5 % (218/285) dintre pacienţii care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „uşor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1 % [123/178] dintre pacienţii a căror simptomatologie a recidivat şi respectiv 88,8 % [95/107] dintre pacienţii a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranţei 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 Vieţii) o îmbunătăţire semnificativă în săptămâna 16 faţă de faza iniţială, comparativ cu placebo (studiul I şi II) şi cu MTX (studiul II). În studiul I, îmbunătăţirea scorurilor componentelor fizice şi mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparaţie cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4 % (92/349) şi 37,8% (132/349) dintre pacienţii cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50 %, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 şi respectiv 24.

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

În studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 de săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 13). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA ≥ 10 % (60 % dintre pacienți) și BSA < 10 % și ≥ 5 % (40 % dintre pacienți)).

**Tabelul 13**

**Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 de săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Criteriul final de evaluare | Săptămâna 16  Controlat-placebo | | Săptămâna 26  Controlat-placebo | | Săptămâna 52  Deschis |
| Placebo  N=108 | Adalimumab 40 mg la două săptămâni  N=109 | Placebo  N=108 | Adalimumab  40 mg la două săptămâni  N=109 | Adalimumab  40 mg la două săptămâni  N=80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA-F normal/minim şi  îmbunătățire ≥ 2 unități (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Modificare procentuală a scorului  NAPSI total (%) | -7,8 | -44,2 a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001, adalimumab versus placebo | | | | | |

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

Boală Crohn la adulţi

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

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) şi studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizaţi 299 de pacienţi fără antagonişti TNF; placebo în săptămâna 0 şi 2, 160 mg adalimumab în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2 şi 40 mg în săptămâna 0 şi 20 mg în săptămâna 2. În studiul BC II, 325 de pacienţi care nu au răspuns sau au avut intoleranţă la infliximab au fost randomizaţi să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 şi 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluşi din studii şi de aceea aceşti pacienţi nu au fost evaluaţi în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menţinerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854pacienţi au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienţii cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificaţi şi analizaţi separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii şi ratele răspunsului din studiile BC I şi BC II sunt prezentate în Tabelul 14.

**Tabelul 14**

**Inducerea remisiei clinice şi răspunsul (Procentul pacienţilor)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **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 comparaţii 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 iniţiere cu 160/80 mg şi 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacţii adverse.

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58 % (499/854) din pacienţi au avut răspuns clinic şi au fost evaluaţi în analiza iniţială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48 % au fost expuşi anterior unui alt tratament anti TNF. Menţinerea remisiei şi ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 15. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniştii TNF.

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

**Tabelul 15**

**Menţinerea remisiei clinice şi răspunsul (Procentul pacienţilor)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **40 mg adalimumab o dată la două săptămâni** | **40 mg adalimumab săptămânal** |
| **Săptămâna 26** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Remisie clinică | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Răspuns clinic (CR-100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Pacienţi cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zilea | 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 %\* |
| Pacienţi cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zilea | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |

\*p < 0.001 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

\*\*p < 0.02 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

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

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

*Calitatea vieții*

În studiile BC I şi BC II, îmbunătăţirea 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 pacienţii randomizaţi cu adalimumab 80/40 mg şi 160/80 mg, comparativ cu placebo şi a fost semnalată, de asemenea, în studiul BC III, în săptămâna 26 şi 56 la pacienţii din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

*Uveită la adulți*

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

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

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

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost „timpul până la apariţia eşecului la tratament”. Eşecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie şi/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.

*Răspunsul 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 16). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 1).

**Tabelul 16**

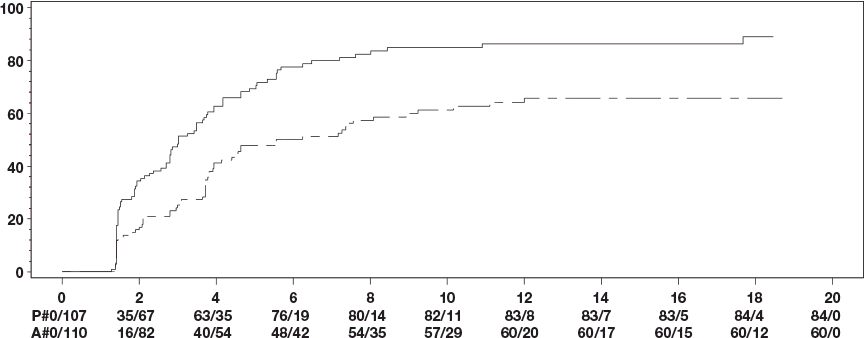
**Timpul până la apariţia eşecului la tratament în studiile UV I şi UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analiză tratament** | **N** | **Eșec N (%)** | **Timp median până la eşec (luni)** | **IRa** | **IC 95% pentru IRa** | ***valoarea* pb** |
| **timpul până la apariţia eşecului 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 apariţia eşecului 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) | NEc | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

Notă: Eşecul 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 eşec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

1. IR (indice de risc) pentru adalimumab, comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporţională a riscului, având ca factor tratamentul
2. Valoare *p* bilaterală din testul de tip log rank.
3. NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate din subiecții cu risc au avut un eveniment.

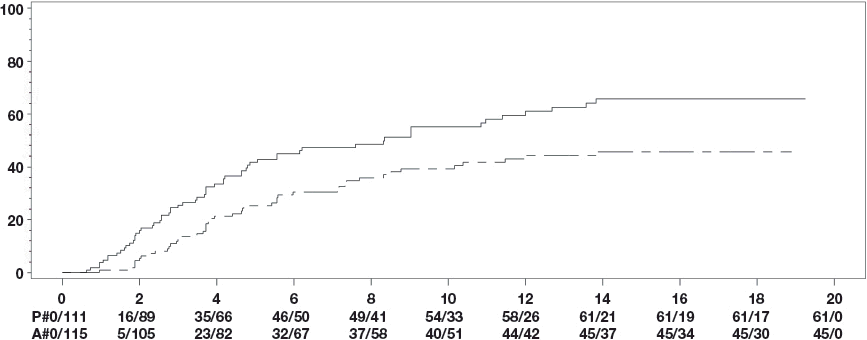
**Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II)**



**RATA DE EŞEC LA TRATAMENT (%)**

**TIMP (LUNI)**

Studiul UV I Tratament Placebo Adalimumab



**RATA DE EŞEC LA TRATAMENT (%)**

**TIMP (LUNI)**

Studiul UV II Tratament  Placebo  Adalimumab

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, diferenţe 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 de subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 de subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74 %) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3 %) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA ≤ 0,5 +, CV ≤ 0,5 +) utilizând concomitent corticosteroizi în doze ≤ 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 pacienţi cu privire la funcția vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică şi vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezenţa anticorpilor anti-adalimumab şi apariţia evenimentelor adverse.

La pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 4 ani până la 17 ani, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 15,8% (27/171) dintre pacienţii trataţi cu adalimumab. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 25,6%

(22/86), faţă de 5,9% (5/85) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului. La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 2 ani până la < 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea <15 kg, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 7% (1/15) dintre pacienți și un pacient a primit concomitent metotrexat.

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

Pacienţii din Studiile I, II şi III privind poliartrita reumatoidă au fost testaţi repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 şi luna 12, în vederea depistării apariţiei anticorpilor anti-adalimumab. În studiile pivot, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienţii trataţi cu adalimumab, faţă de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 12,4%, faţă de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

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

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

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

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidenţa apariţiei anticorpilor anti-adalimumab la pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

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

La pacienţii adulți cu uveită non-fecţioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 4,8% (12/249) dintre pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab.

Deoarece analiza imunogenităţii este specifică medicamentului, comparaţia ratelor apariţiei anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii și adolescenți

*Artrită juvenilă idiopatică (AJI)*

*Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)*

Siguranţa şi 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 şi oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AIJp I şi II).

AIJp I

Au fost studiate siguranţa şi eficacitatea administrării adalimumabului într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienţii au fost împărţiţi în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) şi grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienţii din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puţin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienţii au primit doza nemodificată de medicamente AINS şi/sau prednison (≤ 0,2 mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toţi pacienţii au primit adalimumab 24 mg/m2 până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni, timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă, doza minimă, mediană şi maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 17.

**Tabelul 17**

**Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă şi doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Grup de vârstă | Număr de pacienţi la faza iniţială  n (%) | Doză minimă, mediană şi  maximă |
| 4-7 ani | 31 (18,1) | 10, 20 şi 25 mg |
| 8-12 ani | 71 (41,5) | 20, 25 şi 40 mg |
| 13-17 ani | 69 (40,4) | 25, 40 şi 40 mg |

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

**Tabelul 18**

**Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Stadiu | MTX | | Fără MTX | |
| Fază |  | |  | |
| OL-LI 16 săptămâni |  | |  | |
| Răspuns ACR 30 pediatric (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Rezultatele eficacității | | | | |
| Dublu-orb 32 de săptămâni | Adalimumab/MTX  (N = 38) | Placebo/MTX  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Placebo  (N = 28) |
| Reactivarea bolii la  sfârşitul celor  32 de săptămânia (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 de săptămâni | 20 de săptămâni | > 32 de săptămâni | 14 săptămâni |

a Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în săptămâna 48 semnificativ mai mare faţă de cel al pacienţilor din grupul placebo

b p = 0,015

c p = 0,031

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

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

AIJp II

Siguranţa şi eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 de copii

(cu vârsta între 2 și 4 ani sau cu vârsta de 4ani şi peste şi cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienţilor li s-a administrat adalimumab 24 mg/m2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puţin 24 săptămâni. În timpul studiului, majoritatea pacienţilor a utilizat concomitent metotrexat, şi s-a raportat că mai puţini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În săptămâna12 şi săptămâna24, răspunsul PedACR 30 a fost 93,5 % şi respectiv 90 %, utilizând datele observate. Procentul pacienţilor cu PedACR 50/70/90 în săptămâna 12 şi săptămâna 24 a fost 90,3 %/61,3 %/38,7 % şi 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 a adalimumab în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 de pacienţi au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

*Artrită asociată entezitei*

Siguranţa şi eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienţi copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienţii au fost randomizaţi să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă (OL) timp în care pacienţii au utilizat adalimumab 24 mg/m2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni, timp de încă 192 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în săptămâna 12 în ceea ce priveşte numărul articulaţiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulaţiilor care au pierdut mobilitatea plus şi/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6 % (modificare mediană procentuală -88,9 %) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 % (modificare mediană procentuală -50 %) la pacienţii care au primit placebo. Îmbunătăţirea în ceea ce priveşte numărul de articulaţii active cu artrită s-a menţinut pe întreaga perioadă deschisă până în săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84%) din grupul adalimumab care au rămas în studiu. Deşi nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienţilor au demonstrat o îmbunătăţire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulaţii atribuite (NAA), numărul articulaţiilor umflate (NAU), răspuns PedACR50 şi răspuns PedACR 70.

*Psoriazis în plăci la copii și adolescenți*

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

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

**Tabelul 19**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți** | MTXa  N=37 | Adalimumab 0,8 mg/kg la două săptămâni  N=38 |
| PASI 75b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA: Normal/minimc | 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 PASI75 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 unități). 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 siguranţa.

*Boala Crohn la copii și adolescenți*

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

Toţi pacienţii au primit tratament de inducţie deschis, cu o doză în funcţie de greutatea lor corporală iniţială: 160 mg în săptămâna 0 şi 80 mg în săptămâna 2 pentru pacienţii ≥ 40 kg şi 80 mg şi 40 mg, respectiv, pentru pacienţii < 40 kg.

În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în funcţie de greutatea corporală la timpul respectiv, să le fie administrată fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, după cum este prezentat în Tabelul 20.

**Tabelul 20 Tratament de întreţinere**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Greutateapacientului** | **Doză redusă** | **Dozăstandard** |
| < 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 şi răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puţin 15 puncte faţă de valoarea iniţială) sunt prezentate în Tabelul 21. Rata de întrerupere a terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare este prezentată în Tabelul 22.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabelul 21**  **Studiul BC la copii și adolescenți**  **Remisie clinică şi Răspuns IABC** | | | |
|  | **Doză standard 40/20 mg la două săptămâni**  **N = 93** | **Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni**  **N = 95** | **Valoarea p**\* |
| **Săptămâna 26** |  |  |  |
| Remisie clinică | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Răspuns clinic | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **Săptămâna 52** |  |  |  |
| Remisie clinică | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Răspuns clinic | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |
| \* valoare p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabelul 22**  **Studiul BC la copii și adolescenți**  **Întreruperea terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare şi remisia fistulei** | | | |
|  | **Doză standard**  **40/20 mg la două săptămâni** | **Doză redusă**  **20/10 mg la două săptămâni** | **valoarea P1** |
| **Întreruperea terapiei cu corticosteroizi** | **N= 33** | **N=38** |  |
| Săptămâna 26 | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| Săptămâna 52 | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Întreruperea terapiei cu imunomodulatoare2** | **N=60** | **N=57** |  |
| Săptămâna 52 | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Remisia fistulei3** | **N=15** | **N=21** |  |
| Săptămâna 26 | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| Săptămâna 52 | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |

1. valoare p de comparație pentru doza standard *versus* doza redusă.
2. Tratamentul cu medicamente imunosupresoare a putut fi întrerupt numai în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului, dacă pacientul a întrunit criteriul de răspuns clinic.
3. Definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul iniţial la cel puţin 2 vizite consecutive post-iniţiale

Creşteri semnificative statistic (ameliorare) faţă de valorile iniţiale în săptămâna 26 şi 52 în ceea ce privește Indicele de Masă Corporală şi viteza de creştere în înălţime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

De asemenea, în ambele grupuri de tratament au fost observate ameliorări statistice şi clinice semnificative faţă de valorile iniţiale pentru parametri de calitate a vieţii (inclusiv IMPACT III).

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

*Uveită la copii*

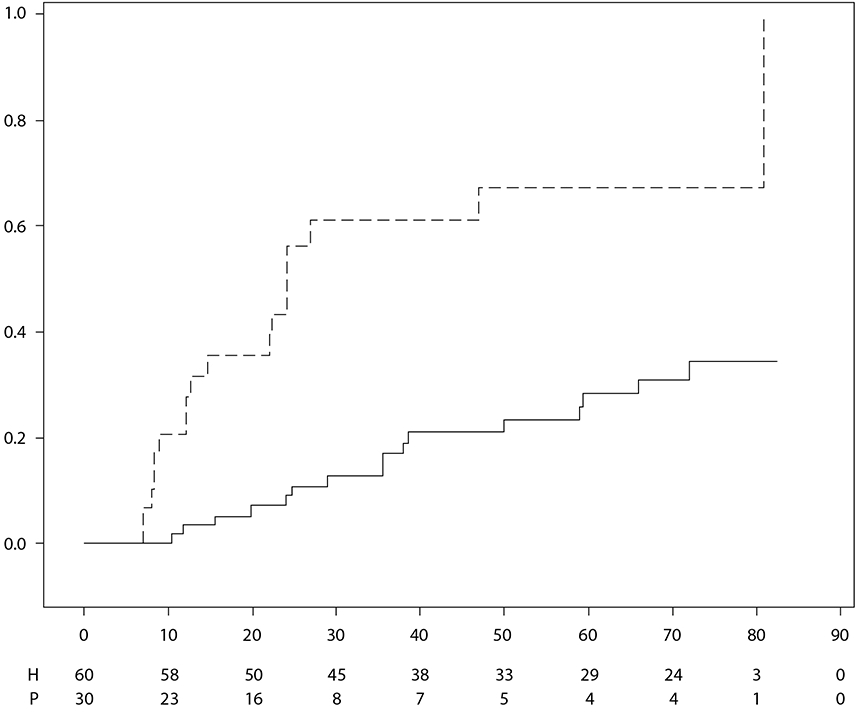
Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă activă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin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

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

*Răspuns clinic*

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2, p < 0,0001 din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții la care s-a administrat 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. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75 % față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (RR = 0,25 [IÎ 95%: 0,12; 0,49]).

**Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii și adolescenți**



A

Р

**PROBABILITATEA DE EȘEC LA TRATAMENT**

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

0,0

H

P

**TIMP (SĂPTĂMÂNI)**

Tratament  Placebo Adalimumab

Notă: P = Placebo (Număr la Risc); A = Adalimumab (Număr la Risc).

* 1. **Proprietăți farmacocinetice**

Absorbție și distribuție

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

La pacienţii cu AJI forma poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la 4 ani sau cu vârsta de 4 ani şi peste şi cu greutatea < 15 kg doza de adalimumab 24 mg/m2, concentraţiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumabului au fost de 6,0 ± 6,1 μg/ml (101 % CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat şi 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 pacienţii cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentraţiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumabului (valori măsurate în săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 μg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat şi de 11,8 ± 4,3 μg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

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).

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducţie de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 şi respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcţie de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± DS) concentraţiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 μg/ml pentru pacienţii cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) şi 10,6 ± 6,1 μg/ml pentru pacienţii < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienţii care au menţinut tratamentul randomizat, media (± DS) concentraţiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost 9,5 ± 5,6 μg/ml pentru grupul cu doză standard și 3,5 ± 2,2 μg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentraţiile medii minime au fost menţinute la pacienţii care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienţii care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentraţiile serice medii (± DS) ale adalimumab în săptămâna 52 au fost de 15,3 ± 11,4 g/mL (40/20 mg, săptămânal) şi de 6,7± 3,5 g/mL (20/10 mg, săptămânal).

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

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

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

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

Adulţi

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbţia şi distribuţia adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentraţiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64 %. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 şi 10 mg/kg, concentraţiile au fost proporţionale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 şi 15 ml/oră, volumul de distribuţie (Vss) a variat între 5 şi 6 litri, iar timpul de înjumătăţire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentraţiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulţi pacienţi cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96 % din concentraţiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 μg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) şi respectiv de 8 până la 9 μg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentraţiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporţional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 şi 80 mg la două săptămâni şi săptămânal.

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

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

La pacienţii adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentraţii medii la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 μg/ml.

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

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaţionale cu date de la peste 1300 de pacienţi cu PR au dezvăluit o tendinţă către un clearance aparent mai mare al adalimumabului odată cu creşterea greutăţii corporale. După ajustarea dozei în funcţie de diferenţele de greutate, sexul şi vârsta au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentraţiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienţii cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

* 1. **Date preclinice de siguranță**

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

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluţiei perinatale a fost efectuat la maimuţe cynomolgus cu doze de 0, 30 şi 100 mg/kg (9-17 maimuţe/grup) şi nu a evidenţiat leziuni ale feţilor datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate şi nici o evaluare standard a fertilităţii şi a toxicităţii postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucişată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor şi din cauza prezenţei unor anticorpi neutralizanţi la rozătoare.

1. **PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**
   1. **Lista excipienților**

Acid acetic

Acetat de sodiu trihidrat

Glicină

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

* 1. **Incompatibilități**

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

* 1. **Perioada de valabilitate**

3 ani

* 1. **Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Seringa preumplută Yuflyma poate fi depozitat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o perioadă de până la 31 de zile. Seringa preumplută trebuie să fie ferit de lumină și aruncat dacă nu este utilizat în perioada de 31 de zile.

* 1. **Natura și conținutul ambalajului**

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție injectabilă într-o seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) şi un ac cu un suport de ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

* 1 seringă preumplută (0,4 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.
* 2 seringi preumplute (0,4 ml soluție sterilă), cu 2 tampoane alcool.

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

* 1. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

1. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

1. **NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

1. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 11 februarie 2021

1. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)

**ANEXA II**

1. **FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
2. **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
3. **ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
4. **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

# FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

CELLTRION INC.  
20 Academy-ro 51 beon-gil  
Yeonsu-gu  
22014 Incheon  
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Germania

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Spania

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

# CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

# ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

* + **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

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

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

* **Planul de management al riscului (PMR)**

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

Înainte de lansarea Yuflyma în fiecare Stat Membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv modalitățile de distribuție, precum și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea competentă națională. Programul educaţional constă dintr-un Card de reamintire pentru pacient.

Cardul de reamintire pentru pacient conţine informaţii importante privind siguranţa, pe care un pacient trebuie să le cunoască înainte şi în timpul tratamentului cu Yuflyma. Acest card de reamintire vizează evidențierea riscului de infecții grave, tuberculoză (TBC), malignități, tulburări de demielinizare (inclusiv scleroză multiplă [SM], sindrom Guillain Barré [SGB] și neurită optică [NO] și BCG ca urmare a expunerii in utero la Yuflyma după vaccinarea cu vaccin viu BCG.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Yuflyma, profesioniștii din domeniul sănătății, despre care se preconizează că vor prescrie și utiliza adalimumab, au acces/li se furnizează următoarele materiale educaționale:

**Cardurile de reamintire pentru pacient (adulţi, copii şi adolescenţi)** conţine următoarele elemente cheie

* Tratamentul cu Yuflyma poate creşte riscul de infecţii, inclusiv tuberculoza, cancerul şi
* probleme ale sistemului nervos;
* Semne sau simptome ale acestor preocupări privind siguranța și când să solicitați atenție unui profesionist din domeniul sănătății;
* Importanţa de a nu primi vaccinuri vii şi de a informa personalul medical că pacientul primeşte tratament în caz de sarcină;
* Instrucțiuni pentru înregistrarea numelui mărcii și a numărului de lot al medicației pentru a asigura trasabilitatea;
* Datele de contact ale medicului care prescrie adalimumab.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

# ETICHETAREA

|  |
| --- |
| **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL ORIGINAL**  **CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SERINGA PREUMPLUTĂ** |

|  |
| --- |
| 1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

adalimumab

|  |
| --- |
| 1. **DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

O seringă preumplută de 0,4 ml conţine 40 mg adalimumab.

|  |
| --- |
| 1. **LISTA EXCIPIENȚILOR** |

Excipienți: acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

|  |
| --- |
| 1. **FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL** |

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

2 tampoane alcool

2 seringi preumplute

2 tampoane alcool

4 seringi preumplute

4 tampoane alcool

6 seringi preumplute

6 tampoane alcool

1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

2 tampoane alcool

2 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac

2 tampoane alcool

4 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac

4 tampoane alcool

6 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac

6 tampoane alcool

|  |
| --- |
| 1. **MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință.

|  |
| --- |
| 1. **ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| 1. **ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| 1. **DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Seringile preumplute trebuie păstrate în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Consultaţi prospectul pentru detalii de depozitare alternative.

|  |
| --- |
| 1. **PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| 1. **NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** |

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

|  |
| --- |
| 1. **NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** |

EU/1/20/1513/001 1 seringă preumplută

EU/1/20/1513/002 2 seringi preumplute

EU/1/20/1513/003 4 seringi preumplute

EU/1/20/1513/004 6 seringi preumplute

EU/1/20/1513/005 1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

EU/1/20/1513/006 2 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac

EU/1/20/1513/007 4 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac

EU/1/20/1513/008 6 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAȚIE** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| 1. **INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| 1. **INFORMAȚII ÎN BRAILLE** |

Yuflyma 40 mg

|  |
| --- |
| 1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| 1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**  **ETICHETA DE PE SERINGA PREUMPLUTĂ** |

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

Yuflyma 40 mg injecție

adalimumab

s.c.

|  |
| --- |
| 1. **MOD DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| 1. **DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAȚIE** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

40 mg/0,4 ml

|  |
| --- |
| 1. **ALTE INFORMAȚII** |

|  |
| --- |
| **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**  **CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU STILOU INJECTOR PREUMPLUT** |

|  |
| --- |
| 1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

adalimumab

|  |
| --- |
| 1. **DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

Un stilou injector preumplut de 0,4 ml conţine 40 mg adalimumab.

|  |
| --- |
| 1. **LISTA EXCIPIENȚILOR** |

Excipienți: acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

|  |
| --- |
| 1. **FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL** |

Soluție injectabilă

1 stilou injector preumplut

2 tampoane alcool

2 stilouri injectoare preumplute

2 tampoane alcool

4 stilouri injectoare preumplute

4 tampoane alcool

6 stilouri injectoare preumplute

6 tampoane alcool

|  |
| --- |
| 1. **MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință.

|  |
| --- |
| 1. **ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| 1. **ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| 1. **DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Consultaţi prospectul pentru detalii de depozitare alternative.

A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra stilouri injectoare preumplute în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

|  |
| --- |
| 1. **PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| 1. **NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** |

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

|  |
| --- |
| 1. **NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** |

EU/1/20/1513/009 1 stilou injector preumplut

EU/1/20/1513/010 2 stilouri injectoare preumplute

EU/1/20/1513/011 4 stilouri injectoare preumplute

EU/1/20/1513/012 6 stilouri injectoare preumplute

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAȚIE** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| 1. **INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| 1. **INFORMAȚII ÎN BRAILLE** |

Yuflyma 40 mg

|  |
| --- |
| 1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| 1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**  **ETICHETĂ PENTRU STILOU INJECTOR PREUMPLUT** |

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

Yuflyma 40 mg injecție

adalimumab

Administrare subcutanată

|  |
| --- |
| 1. **MOD DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| 1. **DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAȚIE** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

40 mg/0,4 ml

|  |
| --- |
| 1. **6. ALTE INFORMAȚII** |

|  |
| --- |
| **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL ORIGINAL**  **CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SERINGA PREUMPLUTĂ** |

|  |
| --- |
| 1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

adalimumab

|  |
| --- |
| 1. **DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

O seringă preumplută de 0,8 ml conţine 80 mg adalimumab.

|  |
| --- |
| 1. **LISTA EXCIPIENȚILOR** |

Excipienți: acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

|  |
| --- |
| 1. **FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL** |

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

2 tampoane alcool

1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

2 tampoane alcool

|  |
| --- |
| 1. **MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință.

|  |
| --- |
| 1. **ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| 1. **ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| 1. **DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Consultaţi prospectul pentru detalii de depozitare alternative.

|  |
| --- |
| 1. **PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| 1. **NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** |

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

|  |
| --- |
| 1. **NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** |

EU/1/20/1513/013 1 seringă preumplută

EU/1/20/1513/014 1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAȚIE** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| 1. **INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| 1. **INFORMAȚII ÎN BRAILLE** |

Yuflyma 80 mg

|  |
| --- |
| 1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| 1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**  **ETICHETA DE PE SERINGA PREUMPLUTĂ** |

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

Yuflyma 80 mg injecție

adalimumab

s.c.

|  |
| --- |
| 1. **MOD DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| 1. **DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAȚIE** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

80 mg/0,8 ml

|  |
| --- |
| 1. **ALTE INFORMAȚII** |

|  |
| --- |
| **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**  **CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU STILOU INJECTOR PREUMPLUT** |

|  |
| --- |
| 1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

adalimumab

|  |
| --- |
| 1. **DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

Un stilou injector preumplut de 0,8 ml conţine 80 mg adalimumab.

|  |
| --- |
| 1. **LISTA EXCIPIENȚILOR** |

Excipienți: acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

|  |
| --- |
| 1. **FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL** |

Soluție injectabilă

1 stilou injector preumplut

2 tampoane alcool

3 stilouri injectoare preumplute

4 tampoane alcool

|  |
| --- |
| 1. **MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință.

|  |
| --- |
| 1. **ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| 1. **ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| 1. **DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Consultaţi prospectul pentru detalii de depozitare alternative.

A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra stilouri injectoare preumplute în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

|  |
| --- |
| 1. **PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| 1. **NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** |

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

|  |
| --- |
| 1. **NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** |

EU/1/20/1513/015 1 stilou injector preumplut

EU/1/20/1513/016 3 stilouri injectoare preumplute

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAȚIE** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| 1. **INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| 1. **INFORMAȚII ÎN BRAILLE** |

Yuflyma 80 mg

|  |
| --- |
| 1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| 1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**  **ETICHETĂ PENTRU STILOU INJECTOR PREUMPLUT** |

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

Yuflyma 80 mg injecție

adalimumab

Administrare subcutanată

|  |
| --- |
| 1. **MOD DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| 1. **DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAȚIE** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

80 mg/0,8 ml

|  |
| --- |
| 1. **6. ALTE INFORMAȚII** |

|  |
| --- |
| **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL ORIGINAL**  **CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SERINGA PREUMPLUTĂ** |

|  |
| --- |
| 1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

adalimumab

|  |
| --- |
| 1. **DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

O seringă preumplută de 0,2 ml conţine 20 mg adalimumab.

|  |
| --- |
| 1. **LISTA EXCIPIENȚILOR** |

Excipienți: acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

|  |
| --- |
| 1. **FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL** |

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

2 tampoane alcool

2 seringă preumplută

2 tampoane alcool

|  |
| --- |
| 1. **MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință.

|  |
| --- |
| 1. **ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| 1. **ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| 1. **DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Consultaţi prospectul pentru detalii de depozitare alternative.

|  |
| --- |
| 1. **PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| 1. **NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** |

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

|  |
| --- |
| 1. **NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** |

EU/1/20/1513/017 2 seringi preumplute

EU/1/20/1513/018 1 seringă preumplută

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAȚIE** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| 1. **INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| 1. **INFORMAȚII ÎN BRAILLE** |

Yuflyma 20 mg

|  |
| --- |
| 1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| 1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**  **ETICHETA DE PE SERINGA PREUMPLUTĂ** |

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

Yuflyma 20 mg injecție

adalimumab

s.c.

|  |
| --- |
| 1. **MOD DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| 1. **DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAȚIE** |

Lot

|  |
| --- |
| 1. **CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

20 mg/0,2 ml

|  |
| --- |
| 1. **ALTE INFORMAȚII** |

# PROSPECTUL

**Prospect: Informații pentru pacient**

**Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**

adalimumab

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

* Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
* Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un **Card de reamintire pentru pacient**, care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii pe care trebuie să le cunoaşteţi înainte de a utiliza Yuflyma și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de reamintire pentru pacient** în timpul tratamentului şi timp de încă 4 luni după ultima injecție de Yuflyma administrată.
* Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect**

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

Yuflyma conţine substanţa activă adalimumab, un medicament care acţionează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Yuflyma este destinat tratamentului următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Poliartrită reumatoidă
* Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
* Artrită asociată entezitei
* Spondilită anchilozantă
* Spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
* Artrită psoriazică
* Psoriazis în plăci
* Hidradenită supurativă
* Boală Crohn
* Colită ulcerativă
* Uveită neinfecțioasă

Ingredientul activ din Yuflyma, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ţinta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNFα), care este prezentă în concentraţie mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNFα, Yuflyma reduce procesul inflamator din aceste boli.

**Poliartrită reumatoidă**

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Yuflyma poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă şi progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Yuflyma poate să încetinească leziunile cartilajului şi ale osului de la nivelul articulaţiilor afectate de boală şi să îmbunătățească activitatea fizică.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

**Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară**

Artrita idiopatică juvenilă forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma este utilizat pentru tratarea artritei idiopatice juvenile forma poliarticulară la pacienții începând cu vârsta de 2 ani. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

**Artrită asociată entezitei**

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

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de la 6 ani. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante**

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante şi a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulţi. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Artrită psoriazică**

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată de obicei psoriazisului.

Yuflyma se utilizează pentru tratarea artritei psoriazice la adulţi. Yuflyma poate să încetinească deteriorarea cartilajului şi a osului din articulaţii determinată de boală şi să îmbunătăţească activitatea fizică. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Psoriazis în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi și
  + psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta între 4-17 ani la care tratamentul topic şi fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune, fie acestea nu sunt recomandate.

**Hidradenită supurativă**

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi [sub sâni,](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold) axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți
  + a hidradenitei moderate până la severe, supurativă, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Yuflyma poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveţi şi durerea care se asociază adesea bolii. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecţiune inflamatoare a tractului digestiv. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + bolii Crohn moderate până la severe la adulți și
  + bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Colită ulcerativă**

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului gros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + colitei ulcerative moderate până la severe la adulţi și
  + colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți de la vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Yuflyma.

**Uveită neinfecțioasă la adulți și copii**

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + uveitei non-infecţioase cu inflamaţie 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 inflamaţie poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mișcă peste câmpul vizual). Yuflyma acţionează prin reducerea acestei inflamaţii.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

1. **Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma**

**Nu utilizați Yuflyma:**

* + Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
  + Dacă aveţi o infecţie severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.
  + Dacă aveţi insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă (vezi „Atenţionări şi precauţii”).

**Atenționări și precauții**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizaţi Yuflyma.

Reacții alergice

* + În cazul în care prezentaţi reacţii alergice simptomatice precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, edeme sau erupţii cutanate, întrerupeţi injecţiile cu Yuflyma şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

* + Dacă aveţi o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior), spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe să luaţi Yuflyma. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
  + Puteţi face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Yuflyma. Dacă funcţia plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc creşte. Aceste infecţii pot fi severe, inclusiv
  + tuberculoză
  + infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii
  + infecție severă de sânge (sepsis)
  + În cazuri rare, aceste infecţii vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.
  + Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în regiuni în care infecțiile micotice (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt foarte frecvente.
  + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.
  + Dacă aveţi mai mult de 65 ani şi utilizaţi Yuflyma puteţi fi mai susceptibil la infecţii. Dumneavoastră şi medicul dumneavoastră trebuie să acordaţi atenţie deosebită semnelor de infecţie în timpul tratamentului cu Yuflyma. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

* + Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă aveţi tuberculoză activă, nu utilizaţi Yuflyma.
  + Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Yuflyma, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical şi teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient**.
  + 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 uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatite B

* + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că aveţi un risc crescut să dobândiţi VHB.
  + Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Yuflyma poate cauza reactivarea VHB la pacienţii purtători ai acestui virus.
  + Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate ameninţa viaţa.

Intervenții chirurgicală sau dentare

* + Dacă sunteţi programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare, informaţi medicul dumneavoastră că sunteţi sub tratament cu Yuflyma Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

Boală demielinizantă

* + Dacă aveţi sau dezvoltaţi o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu Yuflyma sau să continuaţi să fiţi trataţi cu Yuflyma. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

* + Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Yuflyma.
  + Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
  + Se recomandă ca pacienţii copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Yuflyma.
  + Dacă aţi utilizat Yuflyma pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de aproximativ 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii că aţi utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

* + Dacă aveţi insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Yuflyma, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă. Dacă prezentaţi simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteţi utiliza Yuflyma.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

* + La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecţiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, anunţaţi medicul imediat.

Cancer

* + Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Yuflyma sau cu alţi blocanţi ai TNF.
  + Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă).
  + Dacă utilizaţi Yuflyma poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Yuflyma, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre aceşti pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
  + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Yuflyma.
  + În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Yuflyma.
  + Spuneţi 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 pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă aveţi BPOC, sau sunteţi un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boală autoimună

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

Copii și adolescenți

* + Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Yuflyma.

**Yuflyma împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Nu trebuie să luați Yuflyma împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:

* + anakinra
  + abatacept.

Yuflyma se poate utiliza împreună cu:

* + metotrexat
  + alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur)
  + steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveţi întrebări, vă rugăm discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Sarcina și alăptarea**

* + Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Yuflyma.
  + Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
  + Yuflyma 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 Yuflyma în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Yuflyma.
  + Yuflyma poate fi utilizat în timpul alăptării.
  + Dacă aţi utilizat Yuflyma în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţie.
  + Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii despre utilizarea Yuflyma în timpul sarcinii dumneavoastră. Pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

**Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Yuflyma poate influenţa în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma poate să apară senzaţia că se învârte casa şi tulburări de vedere.

**Yuflyma conţine sodiu**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

1. **Cum să utilizați Yuflyma**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Yuflyma pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Yuflyma cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | 40 mg la două săptămâni | Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizaţi Yuflyma. Dacă medicul dumneavoastră stabileşte că metotrexatul nu este adecvat, Yuflyma poate fi utilizat şi singur.  Dacă aveţi poliartrită reumatoidă şi nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Yuflyma, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de Yuflyma săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni | Nu este cazul |
| Adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea cuprinsă între 10 kg și până la 30 kg | 20 mg la două săptămâni | Nu este cazul |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Artrită asociată entezitei** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni | Nu este cazul |
| Adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea cuprinsă între 15 kg și până la 30 kg | 20 mg la două săptămâni | Nu este cazul |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Psoriazis în plăci** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. | Dacă aveţi un răspuns nepotrivit, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | Doza inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână.  Ulterior, doza uzuală este de 40  40 mg la două săptămâni. | Nu este cazul |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani, cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg | Prima doză de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. | Nu este cazul |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenită supurativă** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmate de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două  se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. | Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate. |
| Adolescenți de la vârsta de 12 ani până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. | Dacă aveţi un răspuns nepotrivit la Yuflyma, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.  Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Boală Crohn** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența administrării?** | **Note:** |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult | Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg după două săptămâni.  Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni.  După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg | Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni.  Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 80 mg (două injecţii a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.  Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. | Medicul dumneavoastră poate să crească frecvenţa administrării la 20 mg în fiecare săptămână. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Colită ulcerativă** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni.  După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau la 80 mg la două săptămâni. |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg | Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani. |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu greutatea de 40 kg sau mai mult | Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni. | Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Uveită neinfecțioasă la adulți și copii** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții într-o zi), urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză. | Corticosteroizii sau alte medicamente care influențează sistemul imunitar pot fi continuate în timp ce utilizează Yuflyma.  Yuflyma poate fi de asemenea administrat şi în monoterapie. |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea mai mică de 30 kg | 20 mg la două săptămâni | Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Yuflyma să se facă asociat cu metotrexat. |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea de cel puţin 30 kg | 40 mg la două săptămâni | Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Yuflyma este recomandat pentru utilizarea în tratamentul concomitent cu metotrexat. |

**Mod și cale de administrare**

Yuflyma este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).

**Instrucţiuni detaliate privind modul de injectare a Yuflyma sunt furnizate la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare ”.**

**Dacă utilizați mai mult Yuflyma decât trebuie**

Dacă vă administraţi accidental Yuflyma mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul şi spuneţi acestuia/acesteia că aţi utilizat mai mult Yuflyma. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

**Dacă uitați să utilizați YUFLYMA**

Dacă uitaţi să vă faceţi o injecție, trebuie să vă administraţi următoarea doză de Yuflyma imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi-vă următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

**Dacă încetați să utilizați Yuflyma**

Decizia de a înceta utilizarea Yuflyma trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Yuflyma.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

1. **Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecție de Yuflyma.

**Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări**

* erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică
* umflarea feței, mâinilor, picioarelor
* dificultăți la respirație, la înghițire
* dificultate în respiraţie la efort sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor

**Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări**

* semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare
* senzaţie de slăbiciune sau de oboseală
* tuse
* furnicături
* amorțeală
* vedere dublă
* slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
* o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
* semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Yuflyma.

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

* reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției)
* infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie)
* dureri de cap
* dureri abdominale
* greață și vărsături
* erupție cutanată
* dureri musculare și osoase

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

* infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
* infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
* infecţii cutanate (inclusiv celulită şi herpes zoster)
* infecții ale urechii
* infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece)
* infecţii ale tractului genital
* infecții ale tractului urinar
* infecții micotice
* infecții ale articulațiilor
* tumori benigne
* cancer cutanat
* reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
* deshidratare
* modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie)
* anxietate
* tulburări ale somnului
* tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli
* migrenă
* compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare)
* tulburări de vedere
* inflamația ochilor
* inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
* vertij (senzație de amețeală sau învârtire)
* senzaţie că inima bate repede
* tensiune arterială crescută
* înroșirea feței
* hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
* tuse
* astm
* senzație de lipsă de aer
* sângerări gastro-intestinale
* dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
* boală de reflux a acidului gastric
* sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată)
* mâncărimi
* erupție pruriginoasă
* învinețire
* inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă)
* ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare
* transpiraţii abundente
* căderea părului
* apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
* spasme musculare
* sânge în urină
* tulburări renale
* durere în piept
* edem (umflare)
* febră
* scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor
* tulburări ale vindecării

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

* infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută)
* infecţii neurologice (inclusiv meningită virală)
* infecţii ale ochilor
* infecţii bacteriene
* diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros)
* cancer
* cancer care afectează sistemul limfatic
* melanom
* tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
* vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
* tremor (tremurături)
* neuropatie (tulburare a nervilor)
* accident vascular cerebral
* pierderea auzului, zgomote în urechi
* senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
* tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
* infarct miocardic
* dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge
* boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii)
* embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
* efuziune pleurală (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural)
* pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate
* dificultăți la înghițire
* edem facial (umflarea feței)
* inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
* ficat gras
* transpirații nocturne
* răni
* oboseală musculară neobişnuită
* lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe)
* întreruperi ale somnului
* impotență
* inflamații

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

* leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
* reacţii alergice severe însoţite de şoc
* scleroză multiplă
* tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului)
* oprirea pompării sângelui de către inimă
* fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
* perforaţie intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
* hepatită
* reactivarea hepatitei B
* hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
* vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii)
* sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată)
* edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
* eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
* sindrom asemănător lupusului
* angioedem (umflătură localizată a feței)
* reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

**Cu frecvență necunoscută** (care 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 legat de infecția cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele.
* insuficiență hepatică
* agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
* Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Yuflyma nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

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

* scăderea numărului de celule albe în sânge
* scăderea numărului de celule roșii în sânge
* creşterea grăsimilor în sânge
* creşterea enzimelor hepatice

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

* scăderea numărului de celule albe în sânge
* scăderea numărului de trombocite în sânge
* creşterea acidului uric în sânge
* valori modificate ale sodiului în sânge
* scăderea valorii calciului în sânge
* scăderea valorii fosforului în sânge
* creşterea zahărului în sânge
* creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
* prezenţa autoanticorpilor în sânge
* scăderea valorii potasiului în sânge

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

* valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

* scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, așa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

1. **Cum se păstrează Yuflyma**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută cu protecție în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriţi), seringa preumplută Yuflyma cu apărătoare pentru ac poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 31 de zile - asiguraţi-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringa preumplută **trebuie să fie utilizat în termen de 31 de zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringa preumplută din frigider şi data la care seringa trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

1. **Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conţine Yuflyma**

Substanţa activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată YUFLYMA seringă preumplută cu apărătoare pentru ac și conținutul ambalajului**

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,4 ml de soluție.

YUFLYMA seringă preumplută este o seringă din sticlă care conţine o soluție de adalimumab. Pachetul cu 1 stilou injector preumplut conține 2 tampoane alcool (1 rezervă). În cazul pachetelor cu 2, 4 şi 6 stilouri injectoare preumplute, fiecare stilou injector preumplut conține 1 tampon alcool.

Yuflyma seringă preumplută este o seringă din sticlă care conţine o soluție de adalimumab. Pachetul cu 1 stilou injector preumplut cu apărătoare pentru ac conține 2 tampoane alcool (1 rezervă). În cazul pachetelor cu 2, 4 şi 6 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac, fiecare seringă preumplută cu apărătoare pentru ac conține 1 tampon alcool.

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

Yuflyma este disponibil numai ca seringă preumplutăși/saustilou injector preumplut.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**Fabricantul**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Germania

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Spania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel.: +49 (0)30 346494150  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 0247927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**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

1. **Instrucțiuni de utilizare**
   * Următoarele instrucțiuni explică cum să vă administrați o injecție subcutanată cu Yuflyma folosind seringa preumplută. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.
   * Medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul vă va instrui cu privire la tehnica auto-administrării.
   * **Nu** încercați să vă autoadministraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecția.
   * După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
   * Utilizaţi doar o singură seringă preumplută pentru o injecție.

**Yuflyma Seringă preumplută**



**Nu utilizați seringa preumplută dacă:**

* + este crăpată sau deteriorată.
  + data de expirare a trecut.
  + a fost scăpat pe o suprafaţă tare.

**Nu scoateți capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Yuflyma la vederea și îndemâna copiilor.**

|  |
| --- |
| 1. **Adunaţi materialele necesare pentru injecție**   **a.** Pregătiţi o suprafaţă curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.  **b.** Scoateți 1 seringă preumplută din cutia depozitată în frigider.  Ţineţi corpul seringii preumplută atunci când o scoateți din cutie. **Nu** atingeți pistonul.  **c.** Asiguraţi-vă că aveţi următoarele materiale:  - Seringă preumplută  - Tampon alcool sanitar  **Nu este inclus în cutie:**  - Tampon de vată sau tifon  - Bandaj adeziv  - Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite |
| Figura B  **EXP.:** LUNA ANUL   1. **Inspectaţi seringa preumplută**   **a**. Asiguraţi-vă că aveţi medicamentul corect (Yuflyma) şi doza corespunzătoare.  **b**. Priviţi seringa preumplută şi asiguraţi-vă că nu este crăpată sau deteriorată.  **c**. Verificaţi data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.    **Nu** utilizați seringa preumplută dacă:  este crăpată sau deteriorată.  data de expirare a trecut.  a fost scăpat pe o suprafaţă tare. |
| 1. **Inspectaţi medicamentul**   Figura C  **a**. Uitaţi-vă la medicament şi asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal şi fără particule.  **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conţine particule.  Puteţi vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal. |
| Figura D  **15 – 30 de minute**   1. **Aşteptaţi între 15 și 30 de minute**   **a**. Lăsaţi seringa preumplută la temperatura camerei pentru 15 - 30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.  **Nu** încălziți seringa preumplută folosind drept surse de  încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde. |

|  |
| --- |
| Figura E  **NUMAI pentru îngrijitor**  **Auto-administrare și îngrijitor**   1. **Alegeți un loc de injecție corespunzător**   **a.** Vă puteţi injecta în:  partea din faţă a coapselor.  abdomenul dumneavoastră, cu excepţia celor 5 cm (2 cm) din jurul buricului (ombilicului).  zona exterioară a părții superioare a braţului (NUMAI dacă sunteţi îngrijitor).  **Nu** injectațiîn pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.  Dacă aveți psoriazis, **nu** injectațiîn zone în care pielea este ridicată, groasă, înroșită sau descuamată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.  **Nu** injectațiprin haine.  **b.** Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare loc pentru injecție nou trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-aţi utilizat anterior. |
| Figura F   1. **Spălaţi-vă pe mâini**   **a.** Spălaţi-vă mâinile cu apă și săpun şi uscaţi-le bine. |
| Figura G   1. **Curățați locul pentru injecție**   **a**. Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o circulare circulară.  **b.** Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.  **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției. |

|  |
| --- |
| Figura H   1. **Scoateţi capacul**   **a**. Scoateţi capacul ţinând corpul seringii preumplute cu o mână. Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă.  **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.  **Nu** atingeți acul. Se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.  **Nu** reacoperiți seringa preumplută. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.  Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului |
| Figura I  **SAU**   1. **Introduceți seringa preumplută în locul de injecție**   **a.** Apucaţi uşor un pliu de piele la locul de injecție cu o mână.  **b**. Ținând corpul seringii preumplute, introduceţi acul complet în pliul pielii, la un unghi de 45 de grade, cu o mişcare rapidă şi asemănătoare cu cea din jocul de darts. |
| Figura J   1. **Administrați injecția**   **a.** După introducerea acului, dați drumul pielii apucate.  **b.** Împingeţi încet pistonul până la capăt până când tot lichidul este injectat şi seringa este goală.  **Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce ați început administrarea injecției. |
| 1. **Îndepărtaţi seringa preumplută de la**   **locul de injecție şi îngrijiți locul de injecție**  **a.** După ce ați golit seringa preumplută, îndepărtați seringa preumplută de piele la acelaşi unghi la care a fost introdusă.  **b.** Tratați locul pentru injecție prin presarea uşoară, nu frecarea, a unui tampon de vată sau tifon la locul pentru injecție şi aplicaţi un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate apărea o ușoară sângerare.    **Nu** reutilizați seringa preumplută.  **Nu** atingeți acul și nu încercați să îl reacoperiți.  **Nu** frecați locul injecției.  Figura K |
| 1. **Eliminați seringa preumplută**   **Nu** reacoperiți seringa preumplută.  **a.** Aruncaţi seringa preumplută folosită într-o recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.  **b**. Tamponul cu alcool şi ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.  Nu lăsați niciodată seringa preumplută şi recipientul special pentru eliminarea obiectele ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.  Figura L |

**Yuflyma seringă preumplută cu**   **apărătoare pentru ac**



apărătoare pentru ac

**Nu utilizați seringa preumplută dacă:**

* + este crăpată sau deteriorată.
  + data de expirare a trecut.
  + a fost scăpat pe o suprafaţă tare.

**Nu scoateți capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Yuflyma la vederea și îndemâna copiilor.**

|  |
| --- |
| 1. **Adunaţi materialele necesare pentru injecție**   **a.** Pregătiţi o suprafaţă curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.  **b.** Scoateți 1 seringă preumplută din cutia depozitată în frigider.   * Ţineţi corpul seringii preumplută atunci când o scoateți din cutie. **Nu** atingeți pistonul.   **c.** Asiguraţi-vă că aveţi următoarele materiale:  - Seringă preumplută  - Tampon cu alcool sanitar  **Nu este inclus în cutie:**  - Tampon de vată sau tifon  - Bandaj adeziv  - Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite |
| Figura B  **EXP.:** LUNA ANUL   1. **Inspectați seringa pre-umplută**   **a.** Asiguraţi-vă că aveţi medicamentul corect (Yuflyma) şi doza corespunzătoare.  **b.** Priviţi seringa preumplută şi asiguraţi-vă că nu este crăpată sau deteriorată.  **c.** Verificaţi data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.  **Nu** utilizați seringa preumplută dacă:  este crăpată sau deteriorată.  data de expirare a trecut.  a fost scăpat pe o suprafaţă tare. |
| Figura C   1. **Inspectaţi medicamentul**   **a.** Uitaţi-vă la medicament şi asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal şi fără particule.  .  **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conţine particule.  Puteţi vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal. |

|  |
| --- |
| Figura D  **15 – 30 de minute**   1. **Aşteptaţi între 15 și 30 de minute**     **a.** Lăsaţi seringă preumplută la temperatura camerei pentru 15-30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.  **Nu** încălziți seringa preumplută folosind drept surse de încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde. |
| Figura E  **NUMAI pentru îngrijitor**  **Auto-administrare și îngrijitor**   1. **Alegeți un loc de injecție corespunzător**   **a.** Vă puteţi injecta în:  partea din faţă a coapselor.  abdomenul dumneavoastră, cu excepţia celor 5 cm (2  inch) din jurul buricului (ombilicului).  zona exterioară a părții superioare a braţului (NUMAI dacă sunteţi îngrijitor).  Nu injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de  5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră  sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată,  învinețită sau cicatrizată.  Dacă aveți psoriazis, nu injectați în zone în care pielea  este ridicată, groasă, înroșită sau descuamată sau într-  o zonă cu leziuni cutanate.  Nu injectați prin haine.  **b.** Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare loc pentru injecție nou trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-aţi utilizat anterior. |
| Figure F   1. **Spălaţi-vă pe mâini**   **a.** Spălaţi-vă mâinile cu apă și săpun şi uscaţi-le bine. |
| Figure G   1. **Curățați locul pentru injecție**   **a.** Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o mişcare circulară.  **b.** Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.  **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției. |
| Figura H   1. **Scoateţi capacul** 2. Scoateți capacul ținând corpul seringii preumplute cu o mână. Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă.     **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.  **Nu** atingeți acul. Se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.  **Nu** reacoperiți seringa preumplută. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.  Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului |
| Figura I  **SAU**   1. **Introduceți seringa preumplută în locul de injecție** 2. Apucaţi uşor un pliu de piele la locul de injecție cu mână.   **b.** Ținând corpul seringii preumplute, introduceţi acul complet în pliul pielii, la un unghi de 45 de grade, cu o mișcare rapidă și asemănătoare cu cea din jocul de darts. |
| Figura J   1. **Administrați injecția** 2. După introducerea acului, dați drumul pielii ciupite. 3. Împingeți încet pistonul complet în jos până când se injectează tot lichidul şi seringa este goală.   **Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce ați început administrarea injecției. |
| Figura K   1. **Îndepărtaţi seringa preumplută de la locul de injecție şi îngrijiți locul de injecție** 2. După ce ați golit seringa preumplută,   îndepărtați ușor degetul mare de pe piston  până când acul este complet acoperit de  protecţia acului.   1. Tratați locul pentru injecție prin presarea   uşoară, nu prin frecarea unui tampon de  vată sau tifon pe locul de administrare şi  aplicaţi un bandaj adeziv, dacă este  necesar. Poate avea loc o ușoară sângerare.  **Nu** reutilizați seringa preumplută.  **Nu** frecați locul injecției |
| Figura L   1. **Eliminați seringa preumplută** 2. Aruncaţi seringa preumplută folosită într-un   recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucţiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.   1. Tamponul cu alcool și ambalajul pot fi   aruncate în gunoiul menajer.  Nu lăsați niciodată seringa preumplută și recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor. |

**Prospect: Informații pentru pacient**

**Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut**

adalimumab

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

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

* Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
* Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un **Card de reamintire pentru pacient**, care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii pe care trebuie să le cunoaşteţi înainte de a utiliza Yuflyma și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de reamintire pentru pacient** în timpul tratamentului şi timp de încă 4 luni după ultima injecție de Yuflyma administrată.
* Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect**

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

Yuflyma conţine substanţa activă adalimumab, un medicament care acţionează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Yuflyma este destinat tratamentului următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Poliartrită reumatoidă
* Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
* Artrită asociată entezitei
* Spondilită anchilozantă
* Spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
* Artrită psoriazică
* Psoriazis în plăci
* Hidradenită supurativă
* Boală Crohn
* Colită ulcerativă
* Uveită neinfecțioasă

Ingredientul activ din Yuflyma, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ţinta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNFα), care este prezentă în concentraţie mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNFα, Yuflyma reduce procesul inflamator din aceste boli.

**Poliartrită reumatoidă**

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Yuflyma poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă şi progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Yuflyma poate să încetinească leziunile cartilajului şi ale osului de la nivelul articulaţiilor afectate de boală şi să îmbunătățească activitatea fizică.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

**Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară**

Artrita idiopatică juvenilă forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma este utilizat pentru tratarea artritei idiopatice juvenile forma poliarticulară la pacienții începând cu vârsta de 2 ani. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

**Artrită asociată entezitei**

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

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de la 6 ani. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante**

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante şi a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulţi. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Artrită psoriazică**

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată de obicei psoriazisului.

Yuflyma se utilizează pentru tratarea artritei psoriazice la adulţi. Yuflyma poate să încetinească deteriorarea cartilajului şi a osului din articulaţii determinată de boală şi să îmbunătăţească activitatea fizică. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Psoriazis în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi și
  + psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta între 4-17 ani la care tratamentul topic şi fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune, fie acestea nu sunt recomandate.

**Hidradenită supurativă**

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi [sub sâni,](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold) axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți
  + a hidradenitei moderate până la severe, supurativă, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Yuflyma poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveţi şi durerea care se asociază adesea bolii. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Boală Crohn la adulți și copii**

Boala Crohn este o afecţiune inflamatoare a tractului digestiv. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + bolii Crohn moderate până la severe la adulți și
  + bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Colită ulcerativă**

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului gros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + colitei ulcerative moderate până la severe la adulţi și
  + colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți de la vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Yuflyma.

**Uveită neinfecțioasă la adulți și copii**

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + uveitei non-infecţioase cu inflamaţie 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 inflamaţie poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mișcă peste câmpul vizual). Yuflyma acţionează prin reducerea acestei inflamaţii.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

1. **Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma**

**Nu utilizați Yuflyma:**

* + Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6)
  + Dacă aveţi o infecţie severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi „Atenţionări şi precauţii”). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.
  + Dacă aveţi insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă (vezi „Atenţionări şi precauţii”).

**Atenționări și precauții**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizaţi Yuflyma.

Reacții alergice

* + În cazul în care prezentaţi reacţii alergice simptomatice precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, edeme sau erupţii cutanate întrerupeţi injecţiile cu Yuflyma şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

* + Dacă aveţi o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior), spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe să luaţi Yuflyma. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
  + Puteţi face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Yuflyma. Dacă funcţia plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc creşte. Aceste infecţii pot fi severe, inclusiv

t

* + uberculoză
  + infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii
  + infecție severă de sânge (sepsis)

În cazuri rare, aceste infecţii vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

* + Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în regiuni în care infecțiile micotice (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt foarte frecvente.
  + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.
  + Dacă aveţi mai mult de 65 ani şi utilizaţi Yuflyma puteţi fi mai susceptibil la infecţii. Dumneavoastră şi medicul dumneavoastră trebuie să acordaţi atenţie deosebită semnelor de infecţie în timpul tratamentului cu Yuflyma. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

* + Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă aveţi tuberculoză activă, nu utilizaţi Yuflyma.
  + Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Yuflyma, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical şi teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient.**
  + 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 uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatite B

* + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că aveţi un risc crescut să dobândiţi VHB.
  + Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Yuflyma poate cauza reactivarea VHB la pacienţii purtători ai acestui virus.
  + Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate ameninţa viaţa.

Intervenții chirurgicală sau dentare

* + Dacă sunteţi programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare, informaţi medicul dumneavoastră că sunteţi sub tratament cu Yuflyma Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

Boală demielinizantă

* + Dacă aveţi sau dezvoltaţi o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu Yuflyma sau să continuaţi să fiţi trataţi cu Yuflyma. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

* + Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Yuflyma.
  + Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.

S

* + e recomandă ca pacienţii copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Yuflyma.
  + Dacă aţi utilizat Yuflyma pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de aproximativ 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii că aţi utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

* + Dacă aveţi insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Yuflyma, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă. Dacă prezentaţi simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteţi utiliza Yuflyma.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

* + La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecţiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, anunţaţi medicul imediat.

Cancer

* + Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Yuflyma sau cu alţi blocanţi ai TNF.
  + Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă).

D

* + acă utilizaţi Yuflyma poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Yuflyma, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre aceşti pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
  + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Yuflyma.
  + În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Yuflyma.
  + Spuneţi 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 pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă aveţi BPOC, sau sunteţi un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boală autoimună

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

**Copii și adolescenți**

* + Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Yuflyma.

**Yuflyma împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alt medicamente. Nu trebuie să luaţi Yuflyma împreună cu medicamente care conţin următoarele substanţe active, din cauza

riscului crescut de infecții grave:

* + anakinra
  + abatacept.

Yuflyma se poate utiliza împreună cu:

* + metotrexat
  + alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur)
  + steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveţi întrebări, vă rugăm discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Sarcina și alăptarea**

* + Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Yuflyma.
  + Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
  + Yuflyma 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 Yuflyma în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Yuflyma.
  + Yuflyma poate fi utilizat în timpul alăptării.
  + Dacă aţi utilizat Yuflyma în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţie.
  + Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii despre utilizarea Yuflyma în timpul sarcinii dumneavoastră. Pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

**Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Yuflyma poate influenţa în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma poate să apară senzaţia că se învârte casa şi tulburări de vedere.

**Yuflyma conţine sodiu**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

1. **Cum să utilizați Yuflyma**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Yuflyma pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Yuflyma cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența administrării?** | **Note:** |
| Adulți | 40 mg la două săptămâni | Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizaţi Yuflyma. Dacă medicul dumneavoastră stabileşte că metotrexatul nu este adecvat, Yuflyma poate fi utilizat şi singur.  Dacă aveţi poliartrită reumatoidă şi nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Yuflyma, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de Yuflyma săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni | Nu este cazul |
| Adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea cuprinsă între 10 kg și până la 30 kg | 20 mg la două săptămâni | Nu este cazul |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Artrită asociată entezitei** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni | Nu este cazul |
| Adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea cuprinsă între 15 kg și până la 30 kg | 20 mg la două săptămâni | Nu este cazul |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Psoriazis în plăci** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. | Dacă aveţi un răspuns nepotrivit, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | Doza inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână.  Ulterior, doza uzuală este de 40  40 mg la două săptămâni. | Nu este cazul |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani, cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg | Prima doză de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. | Nu este cazul |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenită supurativă** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmate de o doză de 80 mg (sub formă de două  injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două  se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. | Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate. |
| Adolescenți de la vârsta de 12 ani până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. | Dacă aveţi un răspuns nepotrivit la Yuflyma, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.  Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Boală Crohn** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența administrării?** | **Note:** |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult | Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg după două săptămâni.  Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni.  După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg | Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni.  Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 80 mg (două injecţii a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.  Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. | Medicul dumneavoastră poate să crească frecvenţa administrării la 20 mg în fiecare săptămână. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Colită ulcerativă** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni.  După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg | Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani. |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu greutatea de 40 kg sau mai mult | Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni. | Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Uveită neinfecțioasă la adulți și copii** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții într-o zi), urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză. | Se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau alte medicamente care influenţează sistemul imunitar, în timp ce utilizați Yuflyma.  Yuflyma poate fi de asemenea administrat şi în monoterapie. |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea mai mică de 30 kg | 20 mg la două săptămâni | Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Yuflyma să se facă asociat cu metotrexat. |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea de cel puţin 30 kg | 40 mg la două săptămâni | Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Yuflyma este recomandat pentru utilizarea în tratamentul concomitent cu metotrexat. |

**Mod și cale de administrare**

Yuflyma se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

**Instrucţiuni detaliate privind modul de injectare a Yuflyma sunt furnizate la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare”.**

**Dacă utilizați mai mult Yuflyma decât trebuie**

Dacă vă administraţi accidental Yuflyma mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul şi spuneţi acestuia/acesteia că aţi utilizat mai mult Yuflyma. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Yuflyma**

Dacă uitaţi să vă faceţi o injecție, trebuie să vă administraţi următoarea doză de Yuflyma imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi-vă următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

**Dacă încetați să utilizați Yuflyma**

Decizia de a înceta utilizarea Yuflyma trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Yuflyma.

Dacă aveţi alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

1. **Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecție de Yuflyma.

**Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări**

* erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică
* umflarea feței, mâinilor, picioarelor
* dificultăți la respirație, la înghițire
* dificultate în respiraţie la efort sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor

**Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări:**

* semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare
* senzaţie de slăbiciune sau de oboseală
* tuse
* furnicături
* amorțeală
* vedere dublă
* slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
* o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
* semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Yuflyma.

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

* reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției)
* infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie)
* dureri de cap
* dureri abdominale
* greață și vărsături
* erupție cutanată
* dureri musculare și osoase

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

* infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
* infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
* infecţii cutanate (inclusiv celulită şi herpes zoster)
* infecții ale urechii
* infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece)
* infecţii ale tractului genital
* infecții ale tractului urinar
* infecții micotice
* infecții ale articulațiilor
* tumori benigne
* cancer cutanat
* reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
* deshidratare
* modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie)
* anxietate
* tulburări ale somnului
* tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli
* migrenă
* compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare)
* tulburări de vedere
* inflamația ochilor
* inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
* vertij (senzație de amețeală sau învârtire)
* senzaţie că inima bate repede
* tensiune arterială crescută
* înroșirea feței
* hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
* tuse
* astm
* senzație de lipsă de aer
* sângerări gastro-intestinale
* dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
* boală de reflux a acidului gastric
* sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată)
* mâncărimi
* erupție pruriginoasă
* învinețire
* inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă)
* ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare
* transpiraţii abundente
* căderea părului
* apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
* spasme musculare
* sânge în urină
* tulburări renale
* durere în piept
* edem (umflare)
* febră
* scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor
* tulburări ale vindecării

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

* infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută)
* infecţii neurologice (inclusiv meningită virală)
* infecţii ale ochilor
* infecţii bacteriene
* diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros)
* cancer
* cancer care afectează sistemul limfatic
* melanom
* tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
* vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
* tremor (tremurături)
* neuropatie (tulburare a nervilor)
* accident vascular cerebral
* pierderea auzului, zgomote în urechi
* senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
* tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
* infarct miocardic
* dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge
* boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii)
* embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
* efuziune pleurală (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural)
* pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate
* dificultăți la înghițire
* edem facial (umflarea feței)
* inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
* ficat gras
* transpirații nocturne
* răni
* oboseală musculară neobişnuită
* lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe)
* întreruperi ale somnului
* impotență
* inflamații

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

* leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
* reacţii alergice severe însoţite de şoc
* scleroză multiplă
* tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului)
* oprirea pompării sângelui de către inimă
* fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
* perforaţie intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
* hepatită
* reactivarea hepatitei B
* hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
* vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii)
* sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată)
* edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
* eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
* sindrom asemănător lupusului
* angioedem (umflătură localizată a feței)
* reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

**Cu frecvență necunoscută** (care 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 legat de infecția cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele.
* insuficiență hepatică
* agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
* Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Yuflyma nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

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

* scăderea numărului de celule albe în sânge
* scăderea numărului de celule roșii în sânge
* creşterea grăsimilor în sânge
* creşterea enzimelor hepatice

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

* scăderea numărului de celule albe în sânge
* scăderea numărului de trombocite în sânge
* creşterea acidului uric în sânge
* valori modificate ale sodiului în sânge
* scăderea valorii calciului în sânge
* scăderea valorii fosforului în sânge
* creşterea zahărului în sânge
* creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
* prezenţa autoanticorpilor în sânge
* scăderea valorii potasiului în sânge

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

* valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

* scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, așa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

1. **Cum se păstrează Yuflyma**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriţi), un singur stilou injector preumplut Yuflyma poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 31 de zile -–asiguraţi-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, stiloul injector preumplut **trebuie să fie utilizat în termen de 31 de zile sau aruncat**, chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată stiloul injector preumplut din frigider şi data la care stiloul trebuie aruncat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

1. **Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conţine Yuflyma**

Substanţa activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Yuflyma stilou injector preumplut și conținutul ambalajului**

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,4 ml soluție.

YUFLYMA stilou injector preumplut este un sistem de injectare de unică folosință, jetabil, cu funcţii automate. Există o fereastră pe fiecare parte a stiloului injector preumplut prin care puteţi vedea soluția de Yuflyma în interiorul stiloului injector preumplut.

YUFLYMA stilou injector preumplut este disponibil în pachete care conţin 1, 2, 4 şi 6 stilouri injectoare preumplute. Pachetul cu 1 stilou injector preumplut conține 2 tampoane alcool (1 rezervă). În cazul pachetelor cu 2, 4 şi 6 stilouri injectoare preumplute, fiecare stilou injector preumplut conține 1 tampon alcool.

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

Yuflyma este disponibil numai ca seringă preumplutăși/saustilou injector preumplut.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**Fabricantul**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Germania

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Spania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel:  + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tlf: +45 35352989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel.: +49 (0)30 346494150  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  [Contact\_no@celltrionhc.com](mailto:Contact_no@celltrionhc.com) |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 0247927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: h

<ttp://www.ema.europa.eu>

1. **Instrucțiuni de utilizare** 
   * Următoarele instrucțiuni explică cum să vă administrați o injecție subcutanată cu Yuflyma folosind stiloul injector preumplut. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.
   * Medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul vă va instrui cu privire la tehnica auto-administrării.
   * **Nu** încercați să vă autoadministraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecția.
   * După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
   * Utilizaţi doar un singur stilou injector preumplut pentru o injecție.

**Yuflyma Stilou injector preumplut**



**Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă:**

* + este crăpat sau deteriorat
  + data de expirare a trecut.
  + a fost scăpat pe o suprafaţă tare.

**Nu scoateţi capacul până când nu sunteţi gata să injectaţi. Nu lăsaţi Yuflyma la îndemâna copiilor.**

|  |
| --- |
| 1. **Adunaţi materialele necesare pentru injecție**   **a.** Pregătiţi o suprafaţă curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.  **b.** Scoateți 1 stilou injector preumplut din cutia depozitată în frigider.  **c.** Asiguraţi-vă că aveţi următoarele materiale:  - Stilou injector preumplut  - 1 tampon alcool sanitar  **Nu este inclus în cutie:**  - Tampon de vată sau tifon  - Bandaj adeziv  - Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite |
| Figura B  **EXP.:** LUNA ANUL   1. **Inspectaţi stiloul injector preumplut**   **a.** Asiguraţi-vă că aveţi medicamentul corect (Yuflyma) şi doza corespunzătoare.  **b.** Priviţi stiloul injector preumplut şi asiguraţi-vă că nu este crăpat sau deteriorat.  **.** Verificaţi data de expirare de pe eticheta stiloului.  **Nu** utilizați stiloul injector preumplut dacă:  este crăpat sau deteriorat.  data de expirare a trecut.  a fost scăpat pe o suprafaţă tare. |
| Figura C   1. **Inspectaţi medicamentul.**   erificați aspectul prin fereastră şi asiguraţi-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal şi fără particule.  **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conţineparticule.  Puteţi vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal. |
| Figura D  **15 – 30**  **de minute**   1. **Aşteptaţi între 15 și 30 de minute**      1. Lăsaţi stiloul injector preumplut la temperatura camerei   pentru 15 -–30 de minute pentru a-i permite să se  încălzească.  **Nu** încălziți stiloul injector preumplut folosind drept  surse de încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu  microunde. |
| Figura E  **NUMAI pentru îngrijitor**  **Auto-administrare și îngrijitor**   1. **Alegeți un loc de injecție corespunzător**   **a.** Vă puteţi injecta în:  - partea din faţă a coapselor.  - abdomenul dumneavoastră, cu excepţia celor 5 cm (2 cm)  din jurul buricului (ombilicului).  - zona exterioară a părții superioare a braţului (NUMAI  dacă sunteţi îngrijitor).   * + **Nu** injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.   + Dacă aveți psoriazis, nu injectați direct în nicio zonă a pielii ridicată, groasă, înroșită descuamată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.   **Nu** injectați prin haine.  tilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare nou loc pentru injecție trebuie să fie la cel puţin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-aţi utilizat anterior. |
| Figura F   1. **Spălaţi-vă pe mâini**  pălaţi-vă mâinile cu apă și săpun şi uscaţi-le bine. |
| 1. **Curățați locul pentru injecție**   Figure G   1. Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool   folosind o mișcare circulară   1. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.   **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției. |
| Figura H  **capacul acului**   1. **Scoateţi capacul**   **a.** Ţineţi corpul stiloului injector preumplut cu vârful în sus, folosind o singură mână. Îndepărtați uşor capacul cu cealaltă mână.    **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.  **Nu** atingeţi acul sau capacul acului. În caz contrar, se poate produce o leziune prin înţepare cu acul.  **Nu** reacoperiți stiloul injector preumplut. Eliminaţi  capacul imediat în recipientul pentru eliminarea  obiectelor ascuţite.  Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul  acului |
| Figura I  **SAU**   1. **Plasați stiloul injector preumplut pe locul pentru injecție.** 2. Ţineţi stiloul injector preumplut astfel încât să puteți   vedea fereastra.   1. Fără a apuca sau a întinde pielea, puneţi stiloul injector preumplut pe locul pentru injecție la un unghi de 90 de grade. |
| Figura J  **Apoi, număraţi încet până la 5**     1. **Administrați injecția**   Primul clic  **a.** Apăsați stiloul injector preumplut **ferm** pe piele. Primul clic puternic semnalează începerea injecției iar tija albastră a pistonului va începe să umple fereastra.    **b.** Mențineți stiloul injector preumplut apăsat ferm pe piele şi așteptați să auziți al doilea clic puternic.  **c.** După ce auziţi al doilea clic puternic, continuaţi să ţineţi stiloul injector preumplut apăsat ferm pe piele şi număraţi încet până la 5 pentru a vă asigura că injectaţi doza completă.  Al doilea clic  **Nu** modificați poziția stiloului injector preumplut după ce ați început administrarea injecției. |
| Figura K   1. **Îndepărtați stiloul injector preumplut de la locul pentru injecție și îngrijiți locul pentru injecție** 2. Priviţi stiloul injector preumplut şi asiguraţi-vă că tija albastră a pistonului cu partea superioară gri umple fereastra complet.   **b.** Îndepărtaţi stiloul injector preumplut de pe piele.  După îndepărtarea stiloului injector preumplut de la locul pentru injecție, acum se va acoperi automat. **Nu** reacoperiți stiloul injector preumplut.  Dacă fereastra nu a devenit complet albastră sau dacă medicamentul încă este injectat, acest lucru înseamnă că nu v-aţi administrat o doză completă. Sunați imediat la furnizorul dumneavoastră de servicii medicale.  Figura L  **capacul acului**  **c.** Tratați locul pentru injecție prin presarea uşoară, nu frecarea unui tampon de vată tifon pe locul de administrare şi aplicaţi un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate apărea o ușoară sângerare.  **Nu** reutilizați stiloul injector preumplut.  **Nu** frecați locul injecției. |
| 1. **Eliminați stiloul injector preumplut**   Figura M   1. Aruncaţi stiloul injector preumplut într-un recipient   special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform  instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau  farmacistului.   1. Tamponul cu alcool şi ambalajul pot fi aruncate în   gunoiul menajer.  Nu lăsați niciodată stiloul injector preumplut şi recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor. |

**Prospect: Informații pentru pacient**

**Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**

adalimumab

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

* Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
* Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un **Card de reamintire pentru pacient**, care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii pe care trebuie să le cunoaşteţi înainte de a utiliza Yuflyma și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de reamintire pentru pacient** în timpul tratamentului şi timp de încă 4 luni după ultima injecție de Yuflyma administrată.
* Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect**

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

Yuflyma conţine substanţa activă adalimumab, un medicament care acţionează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Yuflyma este destinat tratamentului următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Poliartrită reumatoidă
* Artrită psoriazică
* Psoriazis în plăci
* Hidradenită supurativă
* Boală Crohn
* Colită ulcerativă
* Uveită neinfecțioasă

Ingredientul activ din Yuflyma, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ţinta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNFα), care este prezentă în concentraţie mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNFα, Yuflyma reduce procesul inflamator din aceste boli.

**Poliartrită reumatoidă**

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Yuflyma poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă şi progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Yuflyma poate să încetinească leziunile cartilajului şi ale osului de la nivelul articulaţiilor afectate de boală şi să îmbunătățească activitatea fizică.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

**Psoriazis în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi.

**Hidradenită supurativă**

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi [sub sâni,](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold) axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți
  + a hidradenitei moderate până la severe, supurativă, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Yuflyma poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveţi şi durerea care se asociază adesea bolii. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecţiune inflamatoare a tractului digestiv. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + bolii Crohn moderate până la severe la adulți și
  + bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Colită ulcerativă**

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului gros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + colitei ulcerative moderate până la severe la adulţi și
  + colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți de la vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Yuflyma.

**Uveită neinfecțioasă la adulți și copii**

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + uveitei non-infecţioase cu inflamaţie 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 inflamaţie poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mișcă peste câmpul vizual). Yuflyma acţionează prin reducerea acestei inflamaţii.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

1. **Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma**

**Nu utilizați Yuflyma:**

* + Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
  + Dacă aveţi o infecţie severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.
  + Dacă aveţi insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă (vezi „Atenţionări şi precauţii”).

**Atenționări și precauții**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizaţi Yuflyma.

Reacții alergice

* + În cazul în care prezentaţi reacţii alergice simptomatice precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, edeme sau erupţii cutanate, întrerupeţi injecţiile cu Yuflyma şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

* + Dacă aveţi o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior), spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe să luaţi Yuflyma. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
  + Puteţi face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Yuflyma. Dacă funcţia plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc creşte. Aceste infecţii pot fi severe, inclusiv
  + tuberculoză
  + infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii
  + infecție severă de sânge (sepsis)
  + În cazuri rare, aceste infecţii vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.
  + Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în regiuni în care infecțiile micotice (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt foarte frecvente.
  + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.
  + Dacă aveţi mai mult de 65 ani şi utilizaţi Yuflyma puteţi fi mai susceptibil la infecţii. Dumneavoastră şi medicul dumneavoastră trebuie să acordaţi atenţie deosebită semnelor de infecţie în timpul tratamentului cu Yuflyma. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

* + Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă aveţi tuberculoză activă, nu utilizaţi Yuflyma.
  + Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Yuflyma, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical şi teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient**.
  + 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 uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatite B

* + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că aveţi un risc crescut să dobândiţi VHB.
  + Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Yuflyma poate cauza reactivarea VHB la pacienţii purtători ai acestui virus.
  + Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate ameninţa viaţa.

Intervenții chirurgicală sau dentare

* + Dacă sunteţi programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare, informaţi medicul dumneavoastră că sunteţi sub tratament cu Yuflyma Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

Boală demielinizantă

* + Dacă aveţi sau dezvoltaţi o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu Yuflyma sau să continuaţi să fiţi trataţi cu Yuflyma. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

* + Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Yuflyma.
  + Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
  + Se recomandă ca pacienţii copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Yuflyma.
  + Dacă aţi utilizat Yuflyma pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de aproximativ 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii că aţi utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

* + Dacă aveţi insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Yuflyma, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă. Dacă prezentaţi simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteţi utiliza Yuflyma.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

* + La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecţiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, anunţaţi medicul imediat.

Cancer

* + Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Yuflyma sau cu alţi blocanţi ai TNF.
  + Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă).
  + Dacă utilizaţi Yuflyma poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Yuflyma, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre aceşti pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
  + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Yuflyma.
  + În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Yuflyma.
  + Spuneţi 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 pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă aveţi BPOC, sau sunteţi un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boală autoimună

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

Copii și adolescenți

* + Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Yuflyma.

**Yuflyma împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Nu trebuie să luați Yuflyma împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:

* + anakinra
  + abatacept.

Yuflyma se poate utiliza împreună cu:

* + metotrexat
  + alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur)
  + steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveţi întrebări, vă rugăm discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Sarcina și alăptarea**

* + Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Yuflyma.
  + Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
  + Yuflyma 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 Yuflyma în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Yuflyma.
  + Yuflyma poate fi utilizat în timpul alăptării.
  + Dacă aţi utilizat Yuflyma în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţie.
  + Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii despre utilizarea Yuflyma în timpul sarcinii dumneavoastră. Pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

**Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Yuflyma poate influenţa în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma poate să apară senzaţia că se învârte casa şi tulburări de vedere.

**Yuflyma conţine sodiu**

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

1. **Cum să utilizați Yuflyma**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Yuflyma pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Yuflyma cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Adulți cu poliartrită reumatoidă** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | 40 mg la două săptămâni | Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizaţi Yuflyma. Dacă medicul dumneavoastră stabileşte că metotrexatul nu este adecvat, Yuflyma poate fi utilizat şi singur.  Dacă aveţi poliartrită reumatoidă şi nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Yuflyma, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de Yuflyma săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Psoriazis în plăci** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi)  urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. | Dacă aveţi un răspuns nepotrivit, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenită supurativă** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 160 mg  (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmate de o doză de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două  se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. | Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate. |
| Adolescenți de la vârsta de 12 ani până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. | Dacă aveţi un răspuns nepotrivit la Yuflyma, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.  Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Boală Crohn** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența administrării?** | **Note:** |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult | Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg după două săptămâni.  Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză de 160 mg (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni.  După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani, care cântăresc mai puțin de 40 kg | Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni.  Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 80 mg (o injecţie a 80 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.  Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. | Medicul dumneavoastră poate să crească frecvenţa administrării la 20 mg în fiecare săptămână. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Colită ulcerativă** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 160 mg (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni.  După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau la 80 mg la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg | Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult | Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni. | Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Uveită neinfecțioasă la adulți și copii** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză. | Corticosteroizii sau alte medicamente care influențează sistemul imunitar pot fi continuate în timp ce utilizează Yuflyma.  Yuflyma poate fi de asemenea administrat şi în monoterapie. |
| Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg și adolescenți | 20 mg la două săptămâni | Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Yuflyma să se facă asociat cu metotrexat. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de cel puţin 30 kg | 40 mg la două săptămâni | Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Yuflyma este recomandat pentru utilizarea în tratamentul concomitent cu metotrexat. |

**Mod și cale de administrare**

Yuflyma este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).

**Instrucţiuni detaliate privind modul de injectare a Yuflyma sunt furnizate la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare ”.**

**Dacă utilizați mai mult Yuflyma decât trebuie**

Dacă vă administraţi accidental Yuflyma mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul şi spuneţi acestuia/acesteia că aţi utilizat mai mult Yuflyma. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

**Dacă uitați să utilizați YUFLYMA**

Dacă uitaţi să vă faceţi o injecție, trebuie să vă administraţi următoarea doză de Yuflyma imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi-vă următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

**Dacă încetați să utilizați Yuflyma**

Decizia de a înceta utilizarea Yuflyma trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Yuflyma.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

1. **Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecție de Yuflyma.

**Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări**

* erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică
* umflarea feței, mâinilor, picioarelor
* dificultăți la respirație, la înghițire
* dificultate în respiraţie la efort sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor

**Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări**

* semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare
* senzaţie de slăbiciune sau de oboseală
* tuse
* furnicături
* amorțeală
* vedere dublă
* slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
* o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
* semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Yuflyma.

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

* reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției)
* infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie)
* dureri de cap
* dureri abdominale
* greață și vărsături
* erupție cutanată
* dureri musculare și osoase

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

* infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
* infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
* infecţii cutanate (inclusiv celulită şi herpes zoster)
* infecții ale urechii
* infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece)
* infecţii ale tractului genital
* infecții ale tractului urinar
* infecții micotice
* infecții ale articulațiilor
* tumori benigne
* cancer cutanat
* reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
* deshidratare
* modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie)
* anxietate
* tulburări ale somnului
* tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli
* migrenă
* compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare)
* tulburări de vedere
* inflamația ochilor
* inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
* vertij (senzație de amețeală sau învârtire)
* senzaţie că inima bate repede
* tensiune arterială crescută
* înroșirea feței
* hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
* tuse
* astm
* senzație de lipsă de aer
* sângerări gastro-intestinale
* dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
* boală de reflux a acidului gastric
* sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată)
* mâncărimi
* erupție pruriginoasă
* învinețire
* inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă)
* ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare
* transpiraţii abundente
* căderea părului
* apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
* spasme musculare
* sânge în urină
* tulburări renale
* durere în piept
* edem (umflare)
* febră
* scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor
* tulburări ale vindecării

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

* infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută)
* infecţii neurologice (inclusiv meningită virală)
* infecţii ale ochilor
* infecţii bacteriene
* diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros)
* cancer
* cancer care afectează sistemul limfatic
* melanom
* tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
* vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
* tremor (tremurături)
* neuropatie (tulburare a nervilor)
* accident vascular cerebral
* pierderea auzului, zgomote în urechi
* senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
* tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
* infarct miocardic
* dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge
* boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii)
* embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
* efuziune pleurală (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural)
* pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate
* dificultăți la înghițire
* edem facial (umflarea feței)
* inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
* ficat gras
* transpirații nocturne
* răni
* oboseală musculară neobişnuită
* lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe)
* întreruperi ale somnului
* impotență
* inflamații

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

* leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
* reacţii alergice severe însoţite de şoc
* scleroză multiplă
* tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului)
* oprirea pompării sângelui de către inimă
* fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
* perforaţie intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
* hepatită
* reactivarea hepatitei B
* hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
* vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii)
* sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată)
* edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
* eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
* sindrom asemănător lupusului
* angioedem (umflătură localizată a feței)
* reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

**Cu frecvență necunoscută** (care 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 legat de infecția cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele.
* insuficiență hepatică
* agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
* Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Yuflyma nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

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

* scăderea numărului de celule albe în sânge
* scăderea numărului de celule roșii în sânge
* creşterea grăsimilor în sânge
* creşterea enzimelor hepatice

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

* scăderea numărului de celule albe în sânge
* scăderea numărului de trombocite în sânge
* creşterea acidului uric în sânge
* valori modificate ale sodiului în sânge
* scăderea valorii calciului în sânge
* scăderea valorii fosforului în sânge
* creşterea zahărului în sânge
* creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
* prezenţa autoanticorpilor în sânge
* scăderea valorii potasiului în sânge

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

* valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

* scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, așa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

1. **Cum se păstrează Yuflyma**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută cu protecție în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriţi), seringa preumplută Yuflyma cu apărătoare pentru ac poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 31 de zile - asiguraţi-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringa preumplută **trebuie să fie utilizat în termen de 31 de zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringa preumplută din frigider şi data la care seringa trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

1. **Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conţine Yuflyma**

Substanţa activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată YUFLYMA seringă preumplută cu apărătoare pentru ac și conținutul ambalajului**

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 80 mg dizolvat în 0,8 ml de soluție.

Yuflyma seringă preumplută este o seringă din sticlă care conţine o soluție de adalimumab. Pachetul cu 1 stilou injector preumplut conține 2 tampoane alcool (1 rezervă).

Yuflyma seringă preumplută cu apărătoare pentru ac este o seringă din sticlă care conţine o soluție de adalimumab. Pachetul cu 1 stilou injector preumplut cu apărătoare pentru ac conține 2 tampoane alcool (1 rezervă).

Yuflyma este disponibil numai ca seringă preumplutăși/saustilou injector preumplut.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**Fabricantul**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Germania

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Spania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel.: +49 (0)30 346494150  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 0247927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**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

1. **Instrucțiuni de utilizare**
   * Următoarele instrucțiuni explică cum să vă administrați o injecție subcutanată cu Yuflyma folosind seringa preumplută. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.
   * Medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul vă va instrui cu privire la tehnica auto-administrării.
   * **Nu** încercați să vă autoadministraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecția.
   * După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
   * Utilizaţi doar o singură seringă preumplută pentru o injecție.

**Yuflyma Seringă preumplută**

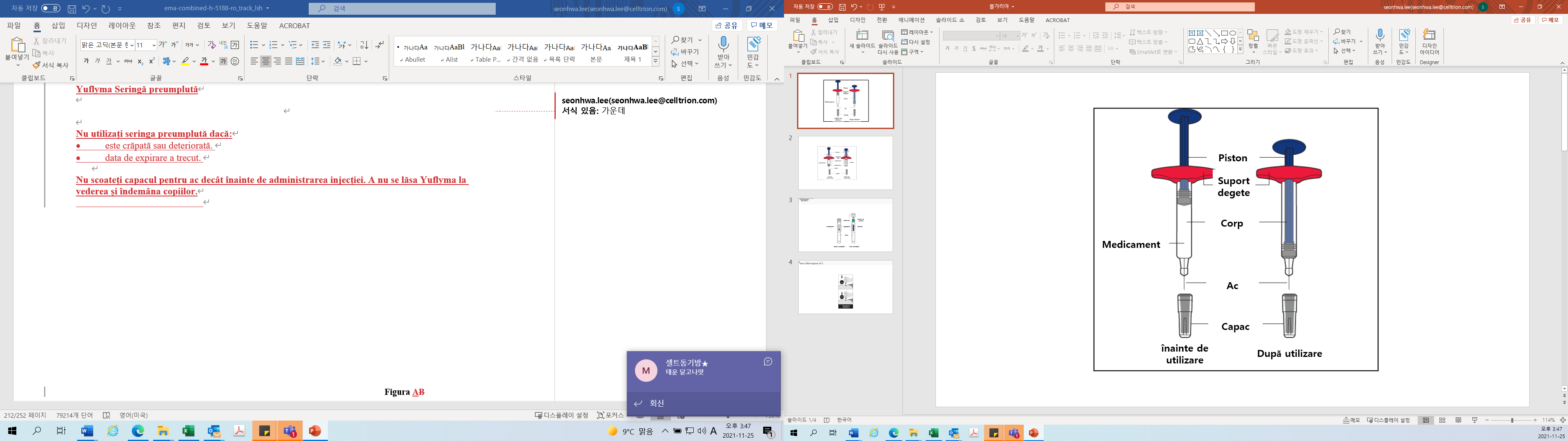


Figura A

**Nu utilizați seringa preumplută dacă:**

* + este crăpată sau deteriorată.
  + data de expirare a trecut.
  + a fost scăpat pe o suprafaţă tare.

**Nu scoateți capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Yuflyma la vederea și îndemâna copiilor.**

|  |
| --- |
| 1. **Adunaţi materialele necesare pentru injecție**   **a.** Pregătiţi o suprafaţă curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.  **b.** Scoateți 1 seringă preumplută din cutia depozitată în frigider.  Ţineţi corpul seringii preumplută atunci când o scoateți din cutie. **Nu** atingeți pistonul.  **c.** Asiguraţi-vă că aveţi următoarele materiale:  - Seringă preumplută  - Tampon alcool sanitar  **Nu este inclus în cutie:**  - Tampon de vată sau tifon  - Bandaj adeziv  - Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite |
| Figura B  **EXP.:** LUNA ANUL   1. **Inspectaţi seringa preumplută**   **a**. Asiguraţi-vă că aveţi medicamentul corect (Yuflyma) şi doza corespunzătoare.  **b**. Priviţi seringa preumplută şi asiguraţi-vă că nu este crăpată sau deteriorată.  **c**. Verificaţi data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.    **Nu** utilizați seringa preumplută dacă:  este crăpată sau deteriorată.  data de expirare a trecut.  a fost scăpat pe o suprafaţă tare. |
| 1. **Inspectaţi medicamentul**   Figura C  **a**. Uitaţi-vă la medicament şi asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal şi fără particule.  **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conţine particule.  Puteţi vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal. |
| Figura D  **15 – 30 de minute**   1. **Aşteptaţi între 15 și 30 de minute**   **a**. Lăsaţi seringa preumplută la temperatura camerei pentru 15 - 30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.  **Nu** încălziți seringa preumplută folosind drept surse de  încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde. |

|  |  |
| --- | --- |
| Figura E  **NUMAI pentru îngrijitor**  **Auto-administrare și îngrijitor**   1. **Alegeți un loc de injecție corespunzător**   **a.** Vă puteţi injecta în:  partea din faţă a coapselor.  abdomenul dumneavoastră, cu excepţia celor 5 cm (2 cm) din jurul buricului (ombilicului).  zona exterioară a părții superioare a braţului (NUMAI dacă sunteţi îngrijitor).  **Nu** injectațiîn pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.  Dacă aveți psoriazis, **nu** injectațiîn zone în care pielea este ridicată, groasă, înroșită sau descuamată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.  **Nu** injectațiprin haine.  **b.** Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare loc pentru injecție nou trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-aţi utilizat anterior. | |
| Figura F   1. **Spălaţi-vă pe mâini**   **a.** Spălaţi-vă mâinile cu apă și săpun şi uscaţi-le bine. | |
| Figura G   1. **Curățați locul pentru injecție**   **a**. Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o circulare circulară.  **b**. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.  **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției. | |
| Figura H   1. **Scoateţi capacul** 2. Scoateţi capacul ţinând corpul seringii preumplute cu o mână. Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă.   **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.  **Nu** atingeți acul. Se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.  **Nu** reacoperiți seringa preumplută. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.  Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului |
| Figura I  **SAU**   1. **Introduceți seringa preumplută în locul de injecție** 2. Apucaţi uşor un pliu de piele la locul de injecție cu o mână. 3. Ținând corpul seringii preumplute, introduceţi acul complet în pliul pielii, la un unghi de 45 de grade, cu o mişcare rapidă şi asemănătoare cu cea din jocul de darts. |
| Figura J   1. **Administrați injecția**   **a.** După introducerea acului, dați drumul pielii apucate.  **b.** Împingeţi încet pistonul până la capăt până când tot lichidul este injectat şi seringa este goală.  **Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce ați început administrarea injecției. |
| 1. **Îndepărtaţi seringa preumplută de la**   **locul de injecție şi îngrijiți locul de injecție**  **a.** După ce ați golit seringa preumplută, îndepărtați seringa preumplută de piele la acelaşi unghi la care a fost introdusă.  **b.** Tratați locul pentru injecție prin presarea uşoară, nu frecarea, a unui tampon de vată sau tifon la locul pentru injecție şi aplicaţi un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate apărea o ușoară sângerare.    **Nu** reutilizați seringa preumplută.  **Nu** atingeți acul și nu încercați să îl reacoperiți.  **Nu** frecați locul injecției.  Figura K |
| 1. **Eliminați seringa preumplută**   **Nu** reacoperiți seringa preumplută.  **a.** Aruncaţi seringa preumplută folosită într-o recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.  **b**. Tamponul cu alcool şi ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.  Nu lăsați niciodată seringa preumplută şi recipientul special pentru eliminarea obiectele ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.  Figura L |

**Yuflyma seringă preumplută cu**   **apărătoare pentru ac**

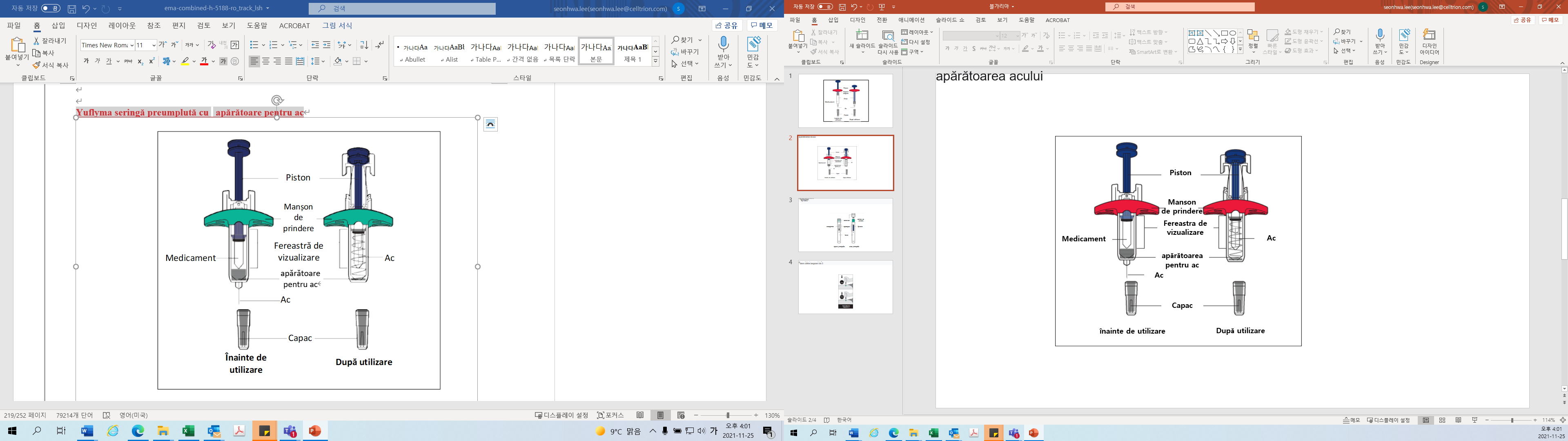


Figura A

**Nu utilizați seringa preumplută dacă:**

* + este crăpată sau deteriorată.
  + data de expirare a trecut.
  + a fost scăpat pe o suprafaţă tare.

**Nu scoateți capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Yuflyma la vederea și îndemâna copiilor.**

|  |
| --- |
| 1. **Adunaţi materialele necesare pentru injecție**   **a.** Pregătiţi o suprafaţă curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.  **b.** Scoateți 1 seringă preumplută din cutia depozitată în frigider.   * Ţineţi corpul seringii preumplută atunci când o scoateți din cutie. **Nu** atingeți pistonul.   **c.** Asiguraţi-vă că aveţi următoarele materiale:  - Seringă preumplută  - Tampon cu alcool sanitar  **Nu este inclus în cutie:**  - Tampon de vată sau tifon  - Bandaj adeziv  - Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite |
| Figura B  **EXP.:** LUNA ANUL   1. **Inspectați seringa pre-umplută**   **a.** Asiguraţi-vă că aveţi medicamentul corect (Yuflyma) şi doza corespunzătoare.  **b.** Priviţi seringa preumplută şi asiguraţi-vă că nu este crăpată sau deteriorată.  **c.** Verificaţi data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.  **Nu** utilizați seringa preumplută dacă:  este crăpată sau deteriorată.  data de expirare a trecut.  a fost scăpat pe o suprafaţă tare. |
| Figura C   1. **Inspectaţi medicamentul** 2. Uitaţi-vă la medicament şi asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal şi fără particule.   .  **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conţine particule.  Puteţi vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal. |

|  |
| --- |
| Figura D  **15 – 30 de minute**   1. **Aşteptaţi între 15 și 30 de minute**      1. Lăsaţi seringă preumplută la temperatura camerei pentru 15-30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.   **Nu** încălziți seringa preumplută folosind drept surse de încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde. |
| Figura E  **NUMAI pentru îngrijitor**  **Auto-administrare și îngrijitor**   1. **Alegeți un loc de injecție corespunzător** 2. Vă puteţi injecta în:   partea din faţă a coapselor.  abdomenul dumneavoastră, cu excepţia celor 5 cm (2  inch) din jurul buricului (ombilicului).  zona exterioară a părții superioare a braţului (NUMAI  dacă sunteţi îngrijitor).  Nu injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră  sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată,  învinețită sau cicatrizată.  Dacă aveți psoriazis, nu injectați în zone în care pielea  este ridicată, groasă, înroșită sau descuamată sau într-  o zonă cu leziuni cutanate.  Nu injectați prin haine.  **b.** Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare loc pentru injecție nou trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-aţi utilizat anterior. |

|  |
| --- |
| Figure F   1. **Spălaţi-vă pe mâini** 2. Spălaţi-vă mâinile cu apă și săpun şi uscaţi-le bine. |
| Figure G   1. **Curățați locul pentru injecție**   **a.** Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o mişcare circulară.  **b.** Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.  **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției. |
| Figura H   1. **Scoateţi capacul**   **a**. Scoateți capacul ținând corpul seringii preumplute cu o mână. Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă.    **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.  **Nu** atingeți acul. Se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.  **Nu** reacoperiți seringa preumplută. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.  Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului |
| Figura I  **SAU**   1. **Introduceți seringa preumplută în locul de injecție** 2. Apucaţi uşor un pliu de piele la locul de injecție cu mână.   **b.** Ținând corpul seringii preumplute, introduceţi acul complet în pliul pielii, la un unghi de 45 de grade, cu o mișcare rapidă și asemănătoare cu cea din jocul de darts. |
| Figura J   1. **Administrați injecția** 2. După introducerea acului, dați drumul   pielii ciupite.   1. Împingeți încet pistonul complet în jos   până când se injectează tot lichidul şi  seringa este goală.  **Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce ați început administrarea injecției. |
| Figura K   1. **Îndepărtaţi seringa preumplută de la locul de injecție şi îngrijiți locul de injecție** 2. După ce ați golit seringa preumplută, îndepărtați   ușor degetul mare de pe piston până când acul  este complet acoperit de protecţia acului.     1. Tratați locul pentru injecție prin presarea uşoară,   nu prin frecarea unui tampon de vată sau tifon pe  locul de administrare şi aplicaţi un bandaj adeziv,  dacă este necesar. Poate avea loc o ușoară  sângerare.  **Nu** reutilizați seringa preumplută.  **Nu** frecați locul injecției |
| Figura L   1. **Eliminați seringa preumplută**   **a.** Aruncaţi seringa preumplută folosită într-un  recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucţiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.  **b.** Tamponul cu alcool și ambalajul pot fi  aruncate în gunoiul menajer.  Nu lăsați niciodată seringa preumplută și recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor. |

**Prospect: Informații pentru pacient**

**Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut**

adalimumab

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

* Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
* Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un **Card de reamintire pentru pacient**, care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii pe care trebuie să le cunoaşteţi înainte de a utiliza Yuflyma și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de reamintire pentru pacient** în timpul tratamentului şi timp de încă 4 luni după ultima injecție de Yuflyma administrată.
* Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect**

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

Yuflyma conţine substanţa activă adalimumab, un medicament care acţionează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Yuflyma este destinat tratamentului următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Poliartrită reumatoidă
* Artrită psoriazică
* Psoriazis în plăci
* Hidradenită supurativă
* Boală Crohn
* Colită ulcerativă
* Uveită neinfecțioasă

Ingredientul activ din Yuflyma, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ţinta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNFα), care este prezentă în concentraţie mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNFα, Yuflyma reduce procesul inflamator din aceste boli.

**Poliartrită reumatoidă**

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Yuflyma poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă şi progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Yuflyma poate să încetinească leziunile cartilajului şi ale osului de la nivelul articulaţiilor afectate de boală şi să îmbunătățească activitatea fizică.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

**Psoriazis în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi.

**Hidradenită supurativă**

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi [sub sâni,](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold) axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți
  + a hidradenitei moderate până la severe, supurativă, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Yuflyma poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveţi şi durerea care se asociază adesea bolii. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecţiune inflamatoare a tractului digestiv. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + bolii Crohn moderate până la severe la adulți și
  + bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

**Colită ulcerativă**

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului gros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + colitei ulcerative moderate până la severe la adulţi și
  + colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți de la vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Yuflyma.

**Uveită neinfecțioasă la adulți și copii**

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

* + uveitei non-infecţioase cu inflamaţie 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 inflamaţie poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mișcă peste câmpul vizual). Yuflyma acţionează prin reducerea acestei inflamaţii.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcţionează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

1. **Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma**

**Nu utilizați Yuflyma:**

* + Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
  + Dacă aveţi o infecţie severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.
  + Dacă aveţi insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă (vezi „Atenţionări şi precauţii”).

**Atenționări și precauții**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizaţi Yuflyma.

Reacții alergice

* + În cazul în care prezentaţi reacţii alergice simptomatice precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, edeme sau erupţii cutanate, întrerupeţi injecţiile cu Yuflyma şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

* + Dacă aveţi o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior), spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe să luaţi Yuflyma. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
  + Puteţi face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Yuflyma. Dacă funcţia plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc creşte. Aceste infecţii pot fi severe, inclusiv
  + tuberculoză
  + infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii
  + infecție severă de sânge (sepsis)
  + În cazuri rare, aceste infecţii vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.
  + Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în regiuni în care infecțiile micotice (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt foarte frecvente.
  + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.
  + Dacă aveţi mai mult de 65 ani şi utilizaţi Yuflyma puteţi fi mai susceptibil la infecţii. Dumneavoastră şi medicul dumneavoastră trebuie să acordaţi atenţie deosebită semnelor de infecţie în timpul tratamentului cu Yuflyma. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

* + Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă aveţi tuberculoză activă, nu utilizaţi Yuflyma.
  + Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Yuflyma, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical şi teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient**.
  + 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 uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatite B

* + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că aveţi un risc crescut să dobândiţi VHB.
  + Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Yuflyma poate cauza reactivarea VHB la pacienţii purtători ai acestui virus.
  + Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate ameninţa viaţa.

Intervenții chirurgicală sau dentare

* + Dacă sunteţi programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare, informaţi medicul dumneavoastră că sunteţi sub tratament cu Yuflyma Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

Boală demielinizantă

* + Dacă aveţi sau dezvoltaţi o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu Yuflyma sau să continuaţi să fiţi trataţi cu Yuflyma. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

* + Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Yuflyma.
  + Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
  + Se recomandă ca pacienţii copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Yuflyma.
  + Dacă aţi utilizat Yuflyma pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de aproximativ 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii că aţi utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

* + Dacă aveţi insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Yuflyma, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă. Dacă prezentaţi simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteţi utiliza Yuflyma.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

* + La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecţiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, anunţaţi medicul imediat.

Cancer

* + Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Yuflyma sau cu alţi blocanţi ai TNF.
  + Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă).
  + Dacă utilizaţi Yuflyma poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Yuflyma, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre aceşti pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
  + Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Yuflyma.
  + În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Yuflyma.
  + Spuneţi 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 pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă aveţi BPOC, sau sunteţi un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boală autoimună

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

Copii și adolescenți

* + Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Yuflyma.

**Yuflyma împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Nu trebuie să luați Yuflyma împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:

* + anakinra
  + abatacept.

Yuflyma se poate utiliza împreună cu:

* + metotrexat
  + alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur)
  + steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveţi întrebări, vă rugăm discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Sarcina și alăptarea**

* + Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Yuflyma.
  + Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
  + Yuflyma 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 Yuflyma în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Yuflyma.
  + Yuflyma poate fi utilizat în timpul alăptării.
  + Dacă aţi utilizat Yuflyma în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţie.
  + Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii despre utilizarea Yuflyma în timpul sarcinii dumneavoastră. Pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

**Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Yuflyma poate influenţa în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma poate să apară senzaţia că se învârte casa şi tulburări de vedere.

**Yuflyma conţine sodiu**

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

1. **Cum să utilizați Yuflyma**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Yuflyma pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Yuflyma cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Adulți cu poliartrită reumatoidă** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvențaadministrării?** | **Note:** |
| Adulți | 40 mg la două săptămâni | Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizaţi Yuflyma. Dacă medicul dumneavoastră stabileşte că metotrexatul nu este adecvat, Yuflyma poate fi utilizat şi singur.  Dacă aveţi poliartrită reumatoidă şi nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Yuflyma, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de Yuflyma săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Psoriazis în plăci** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi)  urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. | Dacă aveţi un răspuns nepotrivit, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenită supurativă** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 160 mg  (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmate de o doză de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două  se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. | Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate. |
| Adolescenți de la vârsta de 12 ani până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. | Dacă aveţi un răspuns nepotrivit la Yuflyma, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.  Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Boală Crohn** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența administrării?** | **Note:** |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult | Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg după două săptămâni.  Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză de 160 mg (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni.  După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani, care cântăresc mai puțin de 40 kg | Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni.  Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 80 mg (o injecţie a 80 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.  Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. | Medicul dumneavoastră poate să crească frecvenţa administrării la 20 mg în fiecare săptămână. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Colită ulcerativă** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 160 mg (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni.  După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau la 80 mg la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg | Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult | Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni. | Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Uveită neinfecțioasă la adulți și copii** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți | Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză. | Corticosteroizii sau alte medicamente care influențează sistemul imunitar pot fi continuate în timp ce utilizează Yuflyma.  Yuflyma poate fi de asemenea administrat şi în monoterapie. |
| Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg și adolescenți | 20 mg la două săptămâni | Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Yuflyma să se facă asociat cu metotrexat. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de cel puţin 30 kg | 40 mg la două săptămâni | Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Yuflyma este recomandat pentru utilizarea în tratamentul concomitent cu metotrexat. |

**Mod și cale de administrare**

Yuflyma este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).

**Instrucţiuni detaliate privind modul de injectare a Yuflyma sunt furnizate la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare ”.**

**Dacă utilizați mai mult Yuflyma decât trebuie**

Dacă vă administraţi accidental Yuflyma mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul şi spuneţi acestuia/acesteia că aţi utilizat mai mult Yuflyma. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

**Dacă uitați să utilizați YUFLYMA**

Dacă uitaţi să vă faceţi o injecție, trebuie să vă administraţi următoarea doză de Yuflyma imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi-vă următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

**Dacă încetați să utilizați Yuflyma**

Decizia de a înceta utilizarea Yuflyma trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Yuflyma.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

1. **Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecție de Yuflyma.

**Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări**

* erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică
* umflarea feței, mâinilor, picioarelor
* dificultăți la respirație, la înghițire
* dificultate în respiraţie la efort sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor

**Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări**

* semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare
* senzaţie de slăbiciune sau de oboseală
* tuse
* furnicături
* amorțeală
* vedere dublă
* slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
* o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
* semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Yuflyma.

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

* reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției)
* infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie)
* dureri de cap
* dureri abdominale
* greață și vărsături
* erupție cutanată
* dureri musculare și osoase

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

* infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
* infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
* infecţii cutanate (inclusiv celulită şi herpes zoster)
* infecții ale urechii
* infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece)
* infecţii ale tractului genital
* infecții ale tractului urinar
* infecții micotice
* infecții ale articulațiilor
* tumori benigne
* cancer cutanat
* reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
* deshidratare
* modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie)
* anxietate
* tulburări ale somnului
* tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli
* migrenă
* compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare)
* tulburări de vedere
* inflamația ochilor
* inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
* vertij (senzație de amețeală sau învârtire)
* senzaţie că inima bate repede
* tensiune arterială crescută
* înroșirea feței
* hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
* tuse
* astm
* senzație de lipsă de aer
* sângerări gastro-intestinale
* dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
* boală de reflux a acidului gastric
* sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată)
* mâncărimi
* erupție pruriginoasă
* învinețire
* inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă)
* ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare
* transpiraţii abundente
* căderea părului
* apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
* spasme musculare
* sânge în urină
* tulburări renale
* durere în piept
* edem (umflare)
* febră
* scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor
* tulburări ale vindecării

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

* infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută)
* infecţii neurologice (inclusiv meningită virală)
* infecţii ale ochilor
* infecţii bacteriene
* diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros)
* cancer
* cancer care afectează sistemul limfatic
* melanom
* tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
* vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
* tremor (tremurături)
* neuropatie (tulburare a nervilor)
* accident vascular cerebral
* pierderea auzului, zgomote în urechi
* senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
* tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
* infarct miocardic
* dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge
* boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii)
* embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
* efuziune pleurală (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural)
* pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate
* dificultăți la înghițire
* edem facial (umflarea feței)
* inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
* ficat gras
* transpirații nocturne
* răni
* oboseală musculară neobişnuită
* lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe)
* întreruperi ale somnului
* impotență
* inflamații

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

* leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
* reacţii alergice severe însoţite de şoc
* scleroză multiplă
* tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului)
* oprirea pompării sângelui de către inimă
* fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
* perforaţie intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
* hepatită
* reactivarea hepatitei B
* hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
* vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii)
* sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată)
* edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
* eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
* sindrom asemănător lupusului
* angioedem (umflătură localizată a feței)
* reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

**Cu frecvență necunoscută** (care 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 legat de infecția cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele.
* insuficiență hepatică
* agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
* Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Yuflyma nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

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

* scăderea numărului de celule albe în sânge
* scăderea numărului de celule roșii în sânge
* creşterea grăsimilor în sânge
* creşterea enzimelor hepatice

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

* scăderea numărului de celule albe în sânge
* scăderea numărului de trombocite în sânge
* creşterea acidului uric în sânge
* valori modificate ale sodiului în sânge
* scăderea valorii calciului în sânge
* scăderea valorii fosforului în sânge
* creşterea zahărului în sânge
* creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
* prezenţa autoanticorpilor în sânge
* scăderea valorii potasiului în sânge

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

* valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

* scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, așa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

1. **Cum se păstrează Yuflyma**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriţi), un singur stilou injector preumplut Yuflyma poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 31 de zile - asiguraţi-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, stiloul injector preumplută **trebuie să fie utilizat în termen de 31 de zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată stiloul injector din frigider şi data la care stiloul trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

1. **Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conţine Yuflyma**

Substanţa activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Yuflyma stilou injector preumplut și conținutul ambalajului**

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 80 mg dizolvat în 0,8 ml soluție.

YUFLYMA stilou injector preumplut este un sistem de injectare de unică folosință, jetabil, cu funcţii automate. Există o fereastră pe fiecare parte a stiloului injector preumplut prin care puteţi vedea soluția de Yuflyma în interiorul stiloului injector preumplut.

Pen-ul preumplut Yuflyma este disponibil în cutii care conțin:

• 1 stilou injector (pen) preumplut pentru utilizare pacientului cu 2 tampoane cu alcool (1 de rezervă)  
• 3 stilou injector (pen) preumplut pentru utilizare pacientului cu 4 tampoane cu alcool (1 de rezervă)

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

Yuflyma este disponibil numai ca seringă preumplutăși/saustilou injector preumplut.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**Fabricantul**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Germania

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Spania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tlf: +45 35352989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel.: +49 (0)30 346494150  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  [Contact\_no@celltrionhc.com](mailto:Contact_no@celltrionhc.com) |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 0247927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**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

1. **Instrucțiuni de utilizare** 
   * Următoarele instrucțiuni explică cum să vă administrați o injecție subcutanată cu Yuflyma folosind stiloul injector preumplut. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.
   * Medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul vă va instrui cu privire la tehnica auto-administrării.
   * **Nu** încercați să vă autoadministraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecția.
   * După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
   * Utilizaţi doar un singur stilou injector preumplut pentru o injecție.

**Yuflyma Stilou injector preumplut**

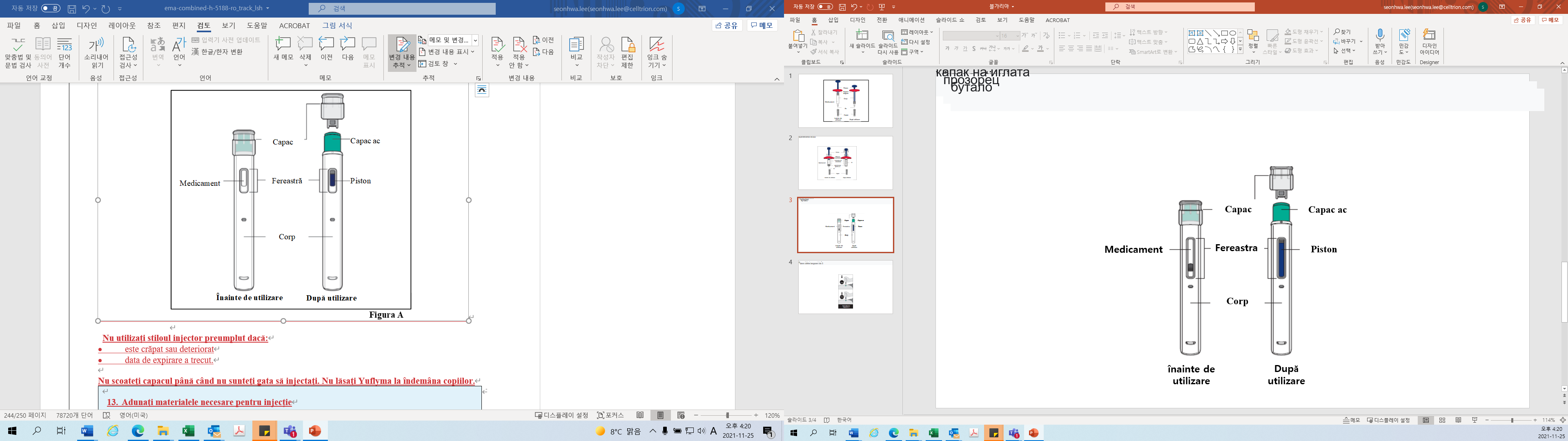


Figura A

**Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă:**

* + este crăpat sau deteriorat
  + data de expirare a trecut.
  + a fost scăpat pe o suprafaţă tare.

**Nu scoateţi capacul până când nu sunteţi gata să injectaţi. Nu lăsaţi Yuflyma la îndemâna copiilor.**

|  |
| --- |
| 1. **Adunaţi materialele necesare pentru injecție**   **a.** Pregătiţi o suprafaţă curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.  **b.** Scoateți 1 stilou injector preumplut din cutia depozitată în frigider.  **c.** Asiguraţi-vă că aveţi următoarele materiale:  - Stilou injector preumplut  - 1 tampon alcool sanitar  **Nu este inclus în cutie:**  - Tampon de vată sau tifon  - Bandaj adeziv  - Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite |
| Figura B  **EXP.:** LUNA ANUL   1. **Inspectaţi stiloul injector preumplut**   **a.** Asiguraţi-vă că aveţi medicamentul corect (Yuflyma) şi doza corespunzătoare.  **b.** Priviţi stiloul injector preumplut şi asiguraţi-vă că nu este crăpat sau deteriorat.  **c.** Verificaţi data de expirare de pe eticheta stiloului.  **Nu** utilizați stiloul injector preumplut dacă:  este crăpat sau deteriorat.  data de expirare a trecut.  a fost scăpat pe o suprafaţă tare. |
| Figura C   1. **Inspectaţi medicamentul.**   **a.** Verificați aspectul prin fereastră şi asiguraţi-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal şi fără particule.  **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conţineparticule.  Puteţi vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal. |
| Figura D  **15 – 30**  **de minute**   1. **Aşteptaţi între 15 și 30 de minute**      1. Lăsaţi stiloul injector preumplut la temperatura camerei pentru 15 - 30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.   **Nu** încălziți stiloul injector preumplut folosind drept  surse de încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu  microunde. |
| Figura E  **NUMAI pentru îngrijitor**  **Auto-administrare și îngrijitor**   1. **Alegeți un loc de injecție corespunzător**   **a.** Vă puteţi injecta în:  - partea din faţă a coapselor.  - abdomenul dumneavoastră, cu excepţia celor 5 cm (2 cm)  din jurul buricului (ombilicului).  - zona exterioară a părții superioare a braţului (NUMAI  dacă sunteţi îngrijitor).   * + **Nu** injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.   + Dacă aveți psoriazis, nu injectați direct în nicio zonă a pielii ridicată, groasă, înroșită descuamată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.   **Nu** injectați prin haine.  **b.** Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare nou loc pentru injecție trebuie să fie la cel puţin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-aţi utilizat anterior. |
| Figura F   1. **Spălaţi-vă pe mâini**   **a.** Spălaţi-vă mâinile cu apă și săpun şi uscaţi-le bine. |
| 1. **Curățați locul pentru injecție**   Figure G   1. Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool   folosind o mișcare circulară   1. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.   **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției. |
| Figura H  **capacul acului**   1. **Scoateţi capacul**   **a.** Ţineţi corpul stiloului injector preumplut cu vârful în sus, folosind o singură mână. Îndepărtați uşor capacul cu cealaltă mână.    **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.    **Nu** atingeţi acul sau capacul acului. În caz contrar, se poate produce o leziune prin înţepare cu acul.  **Nu** reacoperiți stiloul injector preumplut. Eliminaţi  capacul imediat în recipientul pentru eliminarea  obiectelor ascuţite.  Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul  acului |
| Figura I  **SAU**   1. **Plasați stiloul injector preumplut pe locul pentru injecție.** 2. Ţineţi stiloul injector preumplut astfel încât să puteți   vedea fereastra.   1. Fără a apuca sau a întinde pielea, puneţi stiloul injector preumplut pe locul pentru injecție la un unghi de 90 de grade. |
| 1. **Administrați injecția** 2. Apăsați stiloul injector preumplut **ferm** pe piele. Primul clic puternic semnalează începerea injecției iar tija albastră a pistonului va începe să umple fereastra. 3. Mențineți stiloul injector preumplut apăsat ferm pe piele şi așteptați să auziți al doilea clic puternic. 4. După ce auziţi al doilea clic puternic, continuaţi să ţineţi stiloul injector preumplut apăsat ferm pe   piele şi număraţi încet până la 5 pentru a vă asigura că vă injectați doza completă.  **Nu** modificați poziția stiloului injector preumplut după ce ați început administrarea injecției.  Figura J  Primul clic |
| Figura K   1. **Îndepărtați stiloul injector preumplut de la locul pentru injecție și îngrijiți locul pentru injecție** 2. Priviţi stiloul injector preumplut şi asiguraţi-vă că tija albastră a pistonului cu partea superioară gri umple fereastra complet.   **b.** Îndepărtaţi stiloul injector preumplut de pe piele.  După îndepărtarea stiloului injector preumplut de la locul pentru injecție, acum se va acoperi automat. **Nu** reacoperiți stiloul injector preumplut.  Dacă fereastra nu a devenit complet albastră sau dacă medicamentul încă este injectat, acest lucru înseamnă că nu v-aţi administrat o doză completă. Sunați imediat la furnizorul dumneavoastră de servicii medicale.  Figura L  **capacul acului**  **c.** Tratați locul pentru injecție prin presarea uşoară, nu frecarea unui tampon de vată tifon pe locul de administrare şi aplicaţi un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate apărea o ușoară sângerare.  **Nu** reutilizați stiloul injector preumplut.  **Nu** frecați locul injecției. |
| 1. **Eliminați stiloul injector preumplut**   Figura M   1. Aruncaţi stiloul injector preumplut într-un recipient   special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform  instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau  farmacistului.   1. Tamponul cu alcool şi ambalajul pot fi aruncate în   gunoiul menajer.  Nu lăsați niciodată stiloul injector preumplut şi recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor. |

**Prospect: Informații pentru pacient**

**Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**

adalimumab

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începerea** **utilizării de către copilul dumneavoastră a acestui medicament, deoarece acesta conține informații importante.**

* Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
* Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un **Card de avertizare al pacientului**, care conţine informaţii importante privind siguranţa, în legătură cu care trebuie să fiți atenționați înainte de utilizarea Yuflyma de către copilul dumneavoastră și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Păstrați asupra dumneavoastră sau a copilului 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 copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale copilului dumneavoastră.
* Dacă copilul dumneavoastră are orice reacţii adversă spuneţi medicului copilului farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţie adversă nemenţionată în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect**

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

Yuflyma conţine substanţa activă adalimumab.

Yuflyma este destinat tratamentului următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
* Artrită asociată entezitei
* Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți
* Boală Crohn la copii și adolescenți
* Uveita la copii și adolescenți

Ingredientul activ din Yuflyma, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ţinta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNFα), care este prezentă în concentraţie mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNFα, Yuflyma reduce procesul inflamator din aceste boli.

**Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară**

Artrita idiopatică juvenilă forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor care apare de

obicei în copilărie.

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

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

**Artrită asociată entezitei**

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

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

**Psoriazis în plăci la copii și adolescenți**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celule ale pielii.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta între 4-17 ani la care tratamentul topic şi fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune, fie acestea nu sunt recomandate.

**Boală Crohn la copii și adolescenți**

Boala Crohn este o afecţiune inflamatoare a tractului digestiv.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

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

**Uveită la copii și adolescenți**

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamaţie poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mișcă peste câmpul vizual). Yuflyma acţionează prin reducerea acestei inflamaţii.

Copilului dumneavoastră i se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă copilul dumneavoastră nu

răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Yuflyma în vederea reducerii

semnelor şi simptomelor bolii acestora.

1. **Ce trebuie să știți înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Yuflyma**

**Nu utilizați Yuflyma:**

* + Dacă copilul dumneavoastră este alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
  + Dacă copilul dumneavoastră are tuberculoză activă sau alte infecţii grave (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.
  + Dacă copilul dumneavoastră are insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră a avut sau are o afecţiune gravă de inimă (vezi „Atenţionări şi precauţii”).

**Atenționări și precauții**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizaţi Yuflyma.

Reacții alergice

* + În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă reacţii alergice cu simptome, precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, edeme sau erupţii cutanate, întrerupeţi injecţiile cu Yuflyma şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

* + Dacă copilul dumneavoastră are o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau o infecție a unei părți a corpului (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior), spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe Yuflyma. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
  + Copilul dumneavoastră poate face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Yuflyma. Acest risc crește dacă copilul dumneavoastră are probleme cu plămânii. Aceste infecţii pot fi grave și includ:
  + tuberculoză
  + infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii
  + infecție severă de sânge (sepsis)
  + În cazuri rare, aceste infecţii pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeți pentru o perioadă de timp Yuflyma.
  + Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră locuiește sau călătorește în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză).
  + Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.
  + Copilul dumneavoastră şi medicul acestuia trebuie să acorde o atenţie deosebită semnelor de infecţie în timp ce copilul dumneavoastră este tratat cuYuflyma. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă dacă copilul dumneavoastră are simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

* + Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Yuflyma, medicul dumneavoastră vă va investiga copilul dumneavoastră, în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Yuflyma. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv istoricul medical al copilului dumneavoastră şi teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient**.
  + Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă aveţi tuberculoză activă, nu utilizaţi Yuflyma.
  + Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă copilul dumneavoastră a urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză.
  + Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatite B

* + Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră este purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că are un risc crescut să dobândească VHB.
  + Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze teste copilului dumneavoastră pentru HBV. Yuflyma poate cauza reactivarea VHB la pacienţii purtători ai acestui virus.
  + Rar, în unele cazuri, în special dacă copilul dumneavoastră ia alte medicamente care inhibă sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viaţa în pericol.

Intervenții chirurgicală sau dentare

* + Dacă copilul dumneavoastră este programat să efectueze intervenţii chirurgicale sau dentare, informaţi-va medicul că acesta este sub tratament cu Yuflyma. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

Boală demielinizantă

* + Dacă copilul dumneavoastră are sau dezvoltaţi o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul izolator din jurul nervilor, așa cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fie tratat cu Yuflyma sau să continu să fie tratat cu Yuflyma. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi copilul dumneavoastră are simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

* + Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Yuflyma.
  + Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a se administra orice vaccin copilului dumneavoastră.
  + Anterior începerii tratamentului cu Yuflyma, dacă este posibil, se recomandă să li se dministreze copiilor toate vaccinurile programate pentru vârsta lor.
  + Dacă fiica dumneavoastră a utilizat Yuflyma pe perioada sarcinii, copilul acesteia poate avea un risc crescut de infecţii timp de cel puţin cinci luni după ultima doză de adalimumab pe care a utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să-l anunțați pe medicului copilului fetei dumneavoastră și pe alți profesionist din domeniul sănătăţii că fiica dumneavoastră a utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, astfel ca ei să poată decide când ar trebui să primească copilul ei orice vaccin.

Insuficiență cardiacă

* + Dacă copilul dumneavoastră are insuficienţă cardiacă uşoară şi este tratat cu Yuflyma, starea insuficienţei cardiace trebuie monitorizată atent de către medicul dumneavoastră. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are sau a avut probleme grave. Dacă el/ea are simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), trebuie să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă copilul dumneavoastră poate să utilizeze Yuflyma.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

* + La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul copilului dumneavoastră în lupta contra infecţiilor sau ajută copilul dumneavoastră în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă copilul dumneavoastră are febră persistentă, vânătăi ușoare sau sângerează foarte uşor ori este foarte palid, anunţaţi medicul imediat.

Cancer

* + Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Yuflyma sau cu alţi blocanţi ai TNF.
  + Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă).
  + Dacă copilul dumneavoastră utilizează Yuflyma poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Yuflyma, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre aceşti pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
  + Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră utilizează azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Yuflyma.
  + În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Yuflyma.
  + Spuneţi 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 pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă copilul dumneavoastră are BPOC, sau este un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru copilul dumneavoastră.

Boală autoimună

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

**Yuflyma împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau ar putea să luați orice alt medicament. Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia Yuflyma împreună cu medicamentele care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:

* + anakinra
  + abatacept.

Yuflyma se poate utiliza împreună cu:

* + metotrexat
  + alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur)
  + steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveţi întrebări, vă rugăm discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Sarcina și alăptarea**

* + Fata dumneavoastră trebuie să ia în considerare utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continuați să le utilizaze pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Yuflyma.
  + Dacă fata dumneavoastră este gravidă, credeți că ea este gravidă sau intenționează să aibă un copil, adresați-vă medicului ei pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
  + Yuflyma 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 Yuflyma în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Yuflyma.
  + Yuflyma poate fi utilizat în timpul alăptării.
  + Dacă fata dumneavoastră a primit Yuflyma în timpul sarcinii, copilul ei poate avea un risc mai mare să dezvolta oinfecţie.
  + Este important să îi spuneţi medicului copilului ei și altui profesioniști din domeniul sănătăţii că fata dumneavoastră a utiliza Yuflyma în timpul sarcinii, înainte că copilul ei să primească orice vaccin. Pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

**Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Yuflyma poate influenţa în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma poate să apară senzaţia că se învârte casa şi tulburări de vedere.

**Yuflyma conţine sodiu**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,2 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

1. **Cum să utilizați Yuflyma**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Yuflyma pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie altă concentrație dacă aveți nevoie de o altă doză.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni | Nu este cazul |
| Adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, u greutatea cuprinsă între 10 kg și până la 30 kg | 20 mg la două săptămâni | Nu este cazul |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Artrită asociată entezitei** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni | Nu este cazul |
| Adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea cuprinsă între 15 kg și până la 30 kg | 20 mg la două săptămâni | Nu este cazul |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | Doza inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână.  Ulterior, doza uzuală este de 40  40 mg la două săptămâni. | Nu est e cazul |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani, cu greutatea de 15 kg pană la mai puțin de 30 kg | Prima doză de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu.  După aceea, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni | Nu este cazul |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Boala Crohn la copii și adolescenți** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența administrării?** | **Note:** |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau peste | Doza inițială este de 80, urmată de 40 mg după două săptămâni.  Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză iniţială de 160 mg, urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu.  După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Medicul copilului dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, până la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg | urmată de 20 mg două săptămâni mai târziu.  În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul  poate prescrie o doză iniţială de 80 mg, urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu.  Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. | Medicul copilului  dumneavoastră poate să crească frecvenţa administrării la 20 mg săptămânal. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Uveita la copii și adolescenți** | | |
| **Vârsta sau greutatea corporală** | **Cantitatea administrată și frecvența**  **administrării?** | **Note:** |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea mai mică de 30 kg | 20 mg la două săptămâni | Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Yuflyma să se facă asociat cu metotrexat. |
| Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea mai mare de 30 kg și  adolescenți | 40 mg la două săptămâni | Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Yuflyma este recomandat pentru utilizarea în tratamentul concomitent cu metotrexat. |

**Mod și cale de administrare**

Yuflyma este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).

**Instrucţiuni detaliate privind modul de injectare a Yuflyma sunt furnizate la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare ”.**

**Dacă utilizați mai mult Yuflyma decât trebuie**

Dacă injectaţi accidental Yuflyma copilului dumneavoastră mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul sau farmacistul şi spuneţi acestora că acesta a luat mai mult Yuflyma. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

**Dacă uitați să utilizați YUFLYMA**

Dacă uitaţi să faceţi o injecție de Yuflyma copilului dumneavoastră, trebuie să administraţi următoarea doză imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi copilului dumneavoastră următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

**Dacă încetați să utilizați Yuflyma**

Decizia de a opri utilizarea Yuflyma trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele copilului dumneavoastră pot să revină după opriți utilizarea Yuflyma.

Dacă aveţi alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistului.

1. **Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecție de Yuflyma.

**Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări**

* erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică
* umflarea feței, mâinilor, picioarelor
* dificultăți la respirație, la înghițire
* dificultate în respiraţie la efort sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor

**Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări**

* semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare
* senzaţie de slăbiciune sau de oboseală
* tuse
* furnicături
* amorțeală
* vedere dublă
* slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
* o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
* semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Yuflyma.

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

* reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției)
* infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie)
* dureri de cap
* dureri abdominale
* greață și vărsături
* erupție cutanată
* dureri musculare și osoase

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

* infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
* infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
* infecţii cutanate (inclusiv celulită şi herpes zoster)
* infecții ale urechii
* infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece)
* infecţii ale tractului genital
* infecții ale tractului urinar
* infecții micotice
* infecții ale articulațiilor
* tumori benigne
* cancer cutanat
* reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
* deshidratare
* modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie)
* anxietate
* tulburări ale somnului
* tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli
* migrenă
* compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare)
* tulburări de vedere
* inflamația ochilor
* inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
* vertij (senzație de amețeală sau învârtire)
* senzaţie că inima bate repede
* tensiune arterială crescută
* înroșirea feței
* hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
* tuse
* astm
* senzație de lipsă de aer
* sângerări gastro-intestinale
* dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
* boală de reflux a acidului gastric
* sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată)
* mâncărimi
* erupție pruriginoasă
* învinețire
* inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă)
* ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare
* transpiraţii abundente
* căderea părului
* apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
* spasme musculare
* sânge în urină
* tulburări renale
* durere în piept
* edem (umflare)
* febră
* scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor
* tulburări ale vindecării

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

* infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută)
* infecţii neurologice (inclusiv meningită virală)
* infecţii ale ochilor
* infecţii bacteriene
* diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros)
* cancer
* cancer care afectează sistemul limfatic
* melanom
* tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
* vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
* tremor (tremurături)
* neuropatie (tulburare a nervilor)
* accident vascular cerebral
* pierderea auzului, zgomote în urechi
* senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
* tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
* infarct miocardic
* dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge
* boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii)
* embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
* efuziune pleurală (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural)
* pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate
* dificultăți la înghițire
* edem facial (umflarea feței)
* inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
* ficat gras
* transpirații nocturne
* răni
* oboseală musculară neobişnuită
* lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe)
* întreruperi ale somnului
* impotență
* inflamații

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

* leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
* reacţii alergice severe însoţite de şoc
* scleroză multiplă
* tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului)
* oprirea pompării sângelui de către inimă
* fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
* perforaţie intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
* hepatită
* reactivarea hepatitei B
* hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
* vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii)
* sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată)
* edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
* eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
* sindrom asemănător lupusului
* angioedem (umflătură localizată a feței)
* reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

**Cu frecvență necunoscută** (care 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 legat de infecția cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele.
* insuficiență hepatică
* agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
* Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Yuflyma nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

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

* scăderea numărului de celule albe în sânge
* scăderea numărului de celule roșii în sânge
* creşterea grăsimilor în sânge
* creşterea enzimelor hepatice

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

* scăderea numărului de celule albe în sânge
* scăderea numărului de trombocite în sânge
* creşterea acidului uric în sânge
* valori modificate ale sodiului în sânge
* scăderea valorii calciului în sânge
* scăderea valorii fosforului în sânge
* creşterea zahărului în sânge
* creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
* prezenţa autoanticorpilor în sânge
* scăderea valorii potasiului în sânge

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

* valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

* scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, așa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

1. **Cum se păstrează Yuflyma**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriţi), seringa preumplută Yuflyma poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 31 de zile - asiguraţi-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringa preumplută **trebuie să fie utilizat în termen de 31 de zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringa preumplută din frigider şi data la care seringa trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

1. **Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conţine Yuflyma**

Substanţa activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată YUFLYMA seringă preumplută și conținutul ambalajului**

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 20 mg dizolvat în 0,2 ml de soluție.

YUFLYMA seringă preumplută este o seringă din sticlă care conţine o soluție de adalimumab.

Pachetul cu 1 stilou injector preumplut conține 2 tampoane alcool (1 rezervă).

Pachetul cu 2 stilou injector preumplut conține 2 tampoane alcool .

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

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**Fabricantul**

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Germania

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Spania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: + 32 1528 7418 |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **Danmark**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel.: +49 (0)30 346494150  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300 |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tlf: +36 1 231 0493 |
| **España**  Kern Pharma, S.L.  Tel: +34 93 700 2525 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 0247927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Puh/Tel: +358 29 170 7755 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  [contact\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com) |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

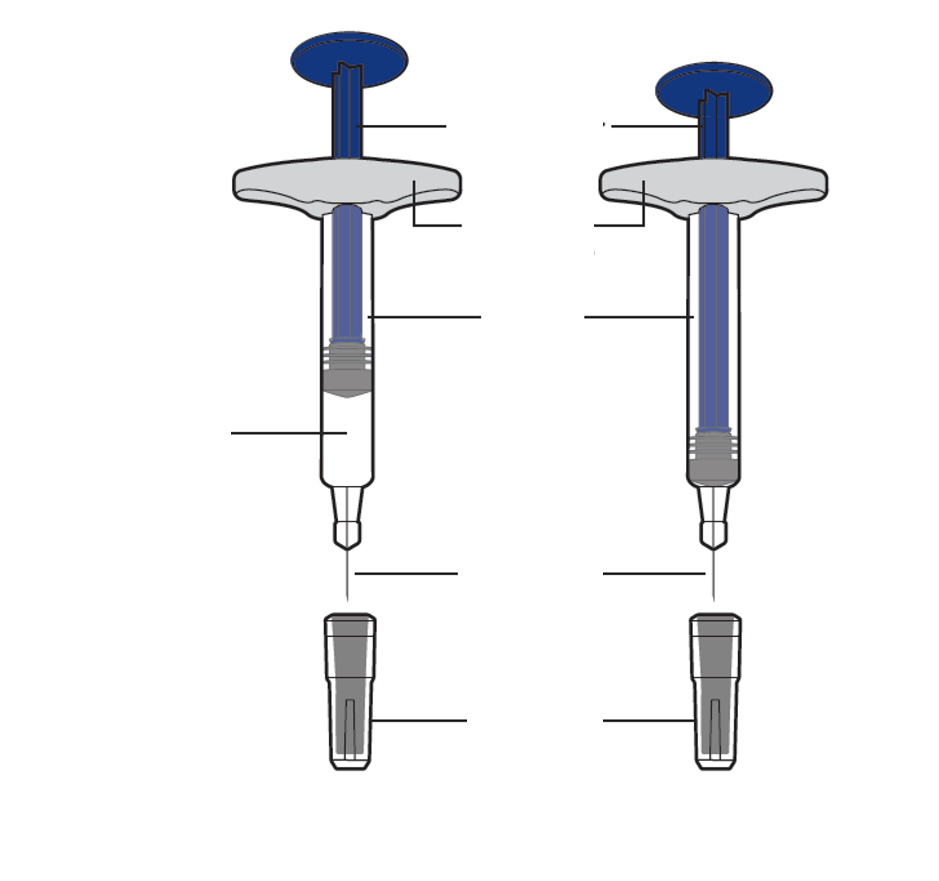
**Acest prospect a fost revizuit în** .

**Alte surse de informații**

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

1. **Instrucțiuni de utilizare**
   * Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care puteţi administra copilului dumneavoastră Yuflyma folosind o seringa preumplută. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.
   * Medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul vă va învăţa tehnica injectării.
   * **Nu** încercați să administraţi injecţia copilului dumneavoastră până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecția.
   * După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată de către copilul dumneavoastră sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
   * Utilizaţi doar o singură seringă preumplută pentru o injecție.

**Yuflyma Seringă preumplută**



**Înainte de**

**utilizare**

**Medicament**

**Suport**

**degete**

**Dup ă utilizare**

**Capac**

**Ac**

**Corp**

**Piston**

**Nu utilizați seringa preumplută dacă:**

* + este crăpată sau deteriorată.
  + data de expirare a trecut.
  + a fost scăpat pe o suprafaţă tare.

**Nu scoateți capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Yuflyma la vederea și îndemâna copiilor.**

|  |
| --- |
| 1. **Adunaţi materialele necesare pentru injecție**   **a.** Pregătiţi o suprafaţă curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.  **b.** Scoateți 1 seringă preumplută din cutia depozitată în frigider.  Ţineţi corpul seringii preumplută atunci când o scoateți din cutie. **Nu** atingeți tija pistonului și capacul.  **c.** Asiguraţi-vă că aveţi următoarele materiale:  - Seringă preumplută  - Tampon alcool sanitar  **Nu este inclus în cutie:**  - Tampon de vată sau tifon  - Bandaj adeziv  - Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite |
| Figura B  **EXP.:** LUNA ANUL   1. **Inspectaţi seringa preumplută**   **a**. Asiguraţi-vă că aveţi medicamentul corect (Yuflyma) şi doza corespunzătoare.  **b**. Priviţi seringa preumplută şi asiguraţi-vă că nu este crăpată sau deteriorată.  **c**. Verificaţi data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.    **Nu** utilizați seringa preumplută dacă:  este crăpată sau deteriorată.  data de expirare a trecut.  a fost scăpat pe o suprafaţă tare. |
| 1. **Inspectaţi medicamentul**   Figura C  **a**. Uitaţi-vă la medicament şi asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal şi fără particule.  **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conţine particule.  Puteţi vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal. |
| Figura D  **15 – 30 de minute**   1. **Aşteptaţi între 15 și 30 de minute**   **a**. Lăsaţi seringa preumplută la temperatura camerei pentru 15 - 30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.  **Nu** încălziți seringa preumplută folosind drept surse de  încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde. |

|  |
| --- |
| Figura E  **NUMAI pentru îngrijitor**  **Auto-administrare și îngrijitor**   1. **Alegeți un loc de injecție corespunzător**   **a.** Vă puteţi injecta în:  partea din faţă a coapselor.  abdomenul copilului dumneavoastră, cu excepţia celor 5 cm (2 cm) din jurul buricului (ombilicului).  zona exterioară a părții superioare a braţului (NUMAI dacă sunteţi îngrijitor).  **Nu** injectațiîn pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.  Dacă copilul dumneavoastră are psoriazis, **nu** injectațiîn zone în care pielea este ridicată, groasă, înroșită sau descuamată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.  **Nu** injectațiprin haine.  **b.** Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare loc pentru injecție nou trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-aţi utilizat anterior. |
| Figura F   1. **Spălaţi-vă pe mâini**   **a.** Spălaţi-vă mâinile cu apă și săpun şi uscaţi-le bine. |
| Figura G   1. **Curățați locul pentru injecție**   **a**. Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o circulare circulară.  **b.** Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.  **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției. |

|  |
| --- |
| Figura H   1. **Scoateţi capacul**   **a**. Scoateţi capacul ţinând corpul seringii preumplute cu o mână. Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă.  **Nu** trageţi înapoi de tija pistonului în niciun moment  **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.  **Nu** atingeți acul. Se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.  **Nu** reacoperiți seringa preumplută. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.  Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului |
| Figura I  **SAU**   1. **Introduceți seringa preumplută în locul de injecție**   **a.** Apucaţi uşor un pliu de piele la locul de injecție cu o mână.  **b**. Ținând corpul seringii preumplute, introduceţi acul complet în pliul pielii, la un unghi de 45 de grade, cu o mişcare rapidă şi asemănătoare cu cea din jocul de darts. |
| Figura J   1. **Administrați injecția**   **a.** După introducerea acului, dați drumul pielii apucate.  **b.** Împingeţi încet pistonul până la capăt până când tot lichidul este injectat şi seringa este goală.  **Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce ați început administrarea injecției. |
| 1. **Îndepărtaţi seringa preumplută de la**   **locul de injecție şi îngrijiți locul de injecție**  **a.** După ce ați golit seringa preumplută, îndepărtați seringa preumplută de piele la acelaşi unghi la care a fost introdusă.  **b.** Tratați locul pentru injecție prin presarea uşoară, nu frecarea, a unui tampon de vată sau tifon la locul pentru injecție şi aplicaţi un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate apărea o ușoară sângerare.    **Nu** reutilizați seringa preumplută.  **Nu** atingeți acul și nu încercați să îl reacoperiți.  **Nu** frecați locul injecției.  Figura K |
| 1. **Eliminați seringa preumplută**   **Nu** reacoperiți seringa preumplută.  **a.** Aruncaţi seringa preumplută folosită într-o recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.  **b**. Tamponul cu alcool şi ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.  Nu lăsați niciodată seringa preumplută şi recipientul special pentru eliminarea obiectele ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.  Figura L |