

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
Fiecare seringă preumplută cu doză unică de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut  
Fiecare stilou injector (pen) preumplut cu doză unică de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede până la ușor opalescentă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Poliartrită reumatoidă

Cyltezo în asociere cu metotrexat este indicat în:

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

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

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

## Artrită juvenilă idiopatică

### *Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară*

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

### *Artrită asociată entezitei*

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

## Spondiloartrită axială

### *Spondilită anchilozantă (SA)*

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

### *Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante*

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

## Artrită psoriazică

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

## Psoriazis

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

### Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

## Hidrosadenită supurativă (HS)

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

## Boală Crohn

Cyltezo este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au răspuns la un tratament corespunzător și complet cu un corticosteroid și/sau un imunosupresor; sau la pacienții care au intoleranță la acest tratament sau cărora le este contraindicat.

## Boală Crohn la copii

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

## Colita ulcerativă

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

## Uveită

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

## Uveită la copii

Cyltezo 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.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

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

Pacienții tratați cu Cyltezo trebuie să primească un card de atenționare pentru pacient.

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

În timpul tratamentului cu Cyltezo, alte terapii concomitente (de exemplu corticosteroizii și/sau imunomodulatele) trebuie ajustate.

## Doze

### *Poliartrită reumatoidă*

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

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice

poate fi continuat pe durata tratamentului cu Cyltezo. În ceea ce privește asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 și 5.1.

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

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

#### *Întreruperea administrării*

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

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

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

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

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

#### *Psoriazis*

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

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

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

#### *Hidrosadenită supurativă*

Doza recomandată de Cyltezo la pacienții adulți cu hidrosadenită supurativă (HS) este inițial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o zi sau sub forma a două injecții a 40 mg pe zi, în două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi). Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg o dată pe 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 Cyltezo. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Cyltezo, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

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

Dacă trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce Cyltezo 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni (vezi pct. 5.1).

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

### Boală Crohn

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

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

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

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

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

### Colită ulcerativă

Dozele de Cyltezo recomandate în faza de inducție pentru pacienții adulți cu colită ulcerativă, forma moderată până la severă, este de 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o zi sau a două injecții 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). După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni prin injecție subcutanată.

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

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

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

### Uveită

Doza recomandată de Cyltezo pentru pacienții adulți cu uveită este o doză inițială 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 Cyltezo poate fi inițiat în asociere cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente imunomodulatoare non-biologice.

Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu Cyltezo.

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei.

##### *Insuficiență renală și/sau hepatică*

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

##### *Copii și adolescenți*

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut a 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte medicamente care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

##### Artrită juvenilă idiopatică

##### Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară la pacienți cu vârsta începând de la 2 ani:

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

**Tabelul 1: Doza de Cyltezo la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară**

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

- Nu este cazul. Cyltezo este disponibil numai sub formă de seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut de 40 mg.

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

Adalimumabul nu prezintă utilizare relevantă la pacienți cu vârsta mai mică de 2 ani în această indicație.

##### Artrită asociată entezitei:

Doza de Cyltezo recomandată pentru pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta începând de la 6 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 2). Cyltezo se administrează injectabil subcutanat la două săptămâni.

**Tabelul 2: Doza de Cyltezo la pacienți cu artrită asociată entezitei**

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

- Nu este cazul. Cyltezo este disponibil numai sub formă de seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut de 40 mg.

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

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

**Tabelul 3. Doza de Cyltezo la copii cu psoriazis în plăci**

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

- Nu este cazul. Cyltezo este disponibil numai sub formă de seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut de 40 mg.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții 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 adalimumabului la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

Adalimumabul nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta mai mică de 4 ani în această indicație.

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

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

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

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



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

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

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Cyltezo, 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).

Adalimumabul nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta mai mică de 12 ani în această indicație.

#### Boala Crohn la copii și adolescenți

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

**Tabelul 4: Doza de Cyltezo la copii cu boala Crohn**

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

- Nu este cazul. Cyltezo este disponibil numai sub formă de seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut de 40 mg.

Pacienții care au avut un răspuns insuficient pot beneficia de o creștere a dozei:

- < 40 kg: Nu este cazul. Cyltezo este disponibil numai sub formă de seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut de 40 mg.
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

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

Adalimumabul nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta mai mică de 6 ani în această indicație.

#### Copii și adolescenți cu uveită

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

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

**Tabelul 5: Doza de Cyltezo la pacienți copii cu uveită**

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

- Nu este cazul. Cyltezo este disponibil numai sub formă de seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut de 40 mg.

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

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

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

#### Colita ulcerativă la copii

Siguranța și eficacitatea adalimumabului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Adalimumabul nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta mai mică de 4 ani în această indicație.

#### Artrita psoriazică și spondiloartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Adalimumabul nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile spondilită anchilozantă și artrită psoriazică.

#### Mod de administrare

Cyltezo se administrează prin injecție subcutanată. Instrucțiunile de utilizare complete sunt disponibile în prospect.

Nu este disponibilă o formă de prezentare pentru copii și adolescenți, pentru pacienții care au nevoie să li se administreze mai puțin de o doză completă de 40 mg.

Pentru pacienți sunt disponibile seringa preumplută/stiloul injector (pen) preumplut de 40 mg, pentru administrarea unei doze complete de 40 mg.

### **4.3 Contraindicații**

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

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

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

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Trasabilitate

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

##### Infecții

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

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

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

##### *Infecții grave*

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

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

##### *Tuberculoză*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Alte infecții oportuniste*

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

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

#### Reactivarea hepatitei B

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

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

## Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF (factor de necroză tumorală), printre care și adalimumab, au fost asociați în situații rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv ai sclerozei multiple și nevritei optice și de boală demielinizantă periferică, inclusiv ai sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Cyltezo trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, preexistente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecțiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Cyltezo. 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 Cyltezo, trebuie efectuată o evaluare neurologică pentru a putea depista bolile demielinizante ale sistemului nervos central preexistente sau în curs de apariție.

## Reacții alergice

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

### *Sensibilitate la cauciuc natural uscat/latex*

Partea interioară a capacului fără filet al seringii (protecția acului) conține cauciuc natural (latex). Acesta poate provoca reacții alergice severe la pacienții sensibili la latex.

## Imunosupresie

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

## Afecțiuni maligne și limfoproliferative

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

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

După punerea pe piață au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecțiune cu evoluție gravă și de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienții tineri cărora li se administrează concomitent tratament cu

azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenție riscul potențial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Cyltezo. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Cyltezo (vezi pct. 4.8).

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

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

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

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

### Reacții hematologice

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

### Vaccinări

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

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

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

### Insuficiență cardiacă congestivă

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

### Reacții autoimune

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

### Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști ai TNF

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

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

### Chirurgie

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

### Ocluzie intestinală

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

### Vârșnici

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

### Copii și adolescenți

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

## Excipienți cu efect cunoscut

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

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

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă

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

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

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

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



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

#### Alăptarea

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

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

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

Cyltezo poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. După administrarea Cyltezo pot să apară vertij și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt infecțiile (cum sunt rinofaringita, infecțiile tractului respirator superior și sinuzita), reacțiile la locul injecției (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee și durere musculo-scheletică.

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

S-au raportat de asemenea la adalimumab infecții care pot pune viața în pericol sau letale (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TBC), reactivarea hepatitei B (VHB) și diferite afecțiuni maligne (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHST)).

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

## Copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, precum și de frecvență, în tabelul 6: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescătoare a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterisc (\*) dacă se găsesc informații suplimentare și la pct. 4.3, 4.4 și 4.8.

**Tabelul 6: Reacții adverse**

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

|  |                          |  |
|--|--------------------------|--|
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)* | Frecvente                | Cancer cutanat cu excepția melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne                        |
|  | Mai puțin frecvente      | Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**                             |
|  | Rare                     | Leucemie <sup>1)</sup>   |
|  | Cu frecvență necunoscută | Limfom hepatosplenic cu celule T <sup>1)</sup> , carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) <sup>1)</sup>                          |
| Tulburări hematologice și limfatică*                                     | Foarte frecvente         | Leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie  |
|  | Frecvente                | Leucocitoză, trombocitopenie   |
|  | Mai puțin frecvente      | Purpură trombocitopenică idiopatică  |
|  | Rare                     | Pancitopenie   |
| Tulburări ale sistemului imunitar*                                       | Frecvente                | Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergii sezonieră)   |
|  | Mai puțin frecvente      | Sarcoidoză <sup>1)</sup> , vasculită   |
|  | Rare                     | Anafilaxie <sup>1)</sup>   |
| Tulburări metabolice și de nutriție                                      | Foarte frecvente         | Creștere a lipidelor serice,   |
|  | Frecvente                | Hipopotasemie, creștere a acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare |
| Tulburări psihice  | Frecvente                | Alterare a dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie  |

|   |                     |   |
|---|---------------------|---|
| Tulburări ale sistemului nervos*                  | Foarte frecvente    | Cefalee   |
|   | Frecvente           | Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară  |
|   | Mai puțin frecvente | Accident cerebrovascular <sup>1)</sup> , tremor, neuropatie   |
|   | Rare                | Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) <sup>1)</sup>                             |
| Tulburări oculare                                 | Frecvente           | Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului  |
|   | Mai puțin frecvente | Diplopie  |
| Tulburări acustice și vestibulare                 | Frecvente           | Vertij  |
|   | Mai puțin frecvente | Surditate, tinitus  |
| Tulburări cardiace*                               | Frecvente           | Tahicardie  |
|   | Mai puțin frecvente | Infarct miocardic <sup>1)</sup> , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă   |
|   | Rare                | Stop cardiac  |
| Tulburări vasculare                               | Frecvente           | Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom   |
|   | Mai puțin frecvente | Anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită  |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale* | Frecvente           | Astm bronșic, dispnee, tuse   |
|   | Mai puțin frecvente | Embolie pulmonară <sup>1)</sup> , pneumonie interstițială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural <sup>1)</sup> |
|   | Rare                | Fibroză pulmonară <sup>1)</sup>   |

|  |                          |  |
|--|--------------------------|--|
| Tulburări gastro-intestinale                   | Foarte frecvente         | Dureri abdominale, greață și vărsături   |
|  | Frecvente                | Hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca  |
|  | Mai puțin frecvente      | Pancreatită, disfagie, edem facial   |
|  | Rare                     | Perforație intestinală <sup>1)</sup>   |
| Tulburări hepatobiliare*                       | Foarte frecvente         | Creștere a enzimelor hepatice serice   |
|  | Mai puțin frecvente      | Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creștere a bilirubinei serice   |
|  | Rare                     | Hepatită, reactivare a hepatitei B <sup>1)</sup> , hepatită autoimună <sup>1)</sup>  |
|  | Necunoscută              | Insuficiență hepatică <sup>1)</sup>  |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Foarte frecvente         | Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)   |
|  | Frecvente                | Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) <sup>1)</sup> , urticarie, vânătași (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie <sup>1)</sup> , prurit |
|  | Mai puțin frecvente      | Transpirații nocturne, răni  |
|  | Rare                     | Eritem polimorf <sup>1)</sup> , sindrom Stevens Johnson <sup>1)</sup> , edem angioneurotic <sup>1)</sup> , vasculită cutanată <sup>1)</sup> , reacția cutanată de tip lichenoid <sup>1)</sup>  |
|  | Cu frecvență necunoscută | Agravare a simptomelor dermatomiozitei <sup>1)</sup>   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv            | Foarte frecvente<br>Frecvente<br>Mai puțin frecvente<br>Rare | Dureri musculo-scheletice<br>Spasme musculare (inclusiv creșterea creatinfosfokinazei serice)<br>Rabdomioliză,<br>lupus eritematos sistemic<br>Sindrom asemănător lupusului <sup>1)</sup>  |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                              | Frecvente<br>Mai puțin frecvente                             | Insuficiență renală,<br>hematurie<br>Nicturie  |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului                         | Mai puțin frecvente  | Tulburări de erecție   |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*           | Foarte frecvente<br>Frecvente<br>Mai puțin frecvente         | Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)<br>Dureri la nivelul toracelui,<br>edem,<br>febră <sup>1)</sup><br>Inflamație  |
| Investigații diagnostice*   | Frecvente  | Tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti-ADN dublu catenar), creștere a lactat dehidrogenazei serice |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Frecvente  | Tulburări ale vindecării   |

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

\*\* inclusiv studii de extensie în regim deschis

<sup>1)</sup> inclusiv datele din raportările spontane

### Hidrosadenită supurativă

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

### Uveită

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

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Reacții la locul injectării*

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

## *Infecții*

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

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

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

## *Afecțiuni maligne și limfoproliferative*

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

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

Combinând etapele controlate ale acestor studii și studiile de extensie, în regim deschis, în desfășurare și finalizate cu o durată medie de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienți și peste 26439 pacient-ani de tratament, s-a observat o rată de apariție a altor afecțiuni maligne decât limfomul și cancerul cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 pacient-ani. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip non-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 pacient-ani și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 pacient-ani.

În experiența de după punerea pe piață, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienții cu artrită reumatoidă, a fost raportată o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 pacient-ani. Rata raportată pentru cancerul cutanat de tip non-melanom și cea pentru limfom au

fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 pacient-ani (vezi pct. 4.4).

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

#### *Autoanticorpi*

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

#### *Tulburări hepato-biliare*

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

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

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

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

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

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

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

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



cu adalimumab și la 2,4% dintre pacienții din grupul control.

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

#### *Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină*

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

### **4.9 Supradozaj**

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cel mai crescut nivel al dozei evaluat a fost reprezentat de doze multiple de 10 mg/kg administrate intravenos, ceea ce reprezintă un nivel mai crescut de aproximativ 15 ori față de doza recomandată.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ )  
Codul ATC: L04AB04

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

#### Mecanism de acțiune

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

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

#### Efecte farmacodinamice

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

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Poliartrită reumatoidă*

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

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

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

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

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

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

deschis în care s-a administrat adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni pentru o perioadă de până la 10 ani.

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

#### Răspuns ACR

Procentul de pacienți tratați cu adalimumab care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile PR I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată o dată la două săptămâni este prezentat în tabelul 7.

**Tabelul 7: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate (procentul de pacienți)**

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

<sup>a</sup> Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni, și studiul PR III la 24 și 52 săptămâni

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab administrate o dată la două săptămâni

<sup>c</sup> MTX = metotrexat

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

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

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

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

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

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexatului în monoterapie și a adalimumabului în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi tabelul 8).

**Tabelul 8: Răspunsul ACR în cadrul studiului PR V (procentul de pacienți)**

| Răspuns       | MTX<br>n = 257 | Adalimumab<br>n = 274 | Adalimumab/<br>MTX<br>n = 268 | valoare p <sup>a</sup> | valoare p <sup>b</sup> | valoare p <sup>c</sup> |
|---------------|----------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 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                  |

<sup>a</sup> valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat în monoterapie și asocierea adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

<sup>b</sup> valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab în monoterapie și asocierea adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

<sup>c</sup> valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab în monoterapie și metotrexat în monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

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

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

în monoterapie ( $p < 0,001$ ). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ( $p = 0,447$ ).

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

#### Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienții tratați cu adalimumab au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat (vezi tabelul 9).

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

**Tabelul 9: Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul Studiului PR III**

|                         | Placebo/ MTX <sup>a</sup> | Adalimumab/MTX 40 mg o dată la două săptămâni | Placebo/MTX-Adalimumab/MTX (Interval <sup>b</sup> de încredere 95%) | Valoarea p           |
|-------------------------|---------------------------|---|---|----------------------|
| Scor Sharp Total        | 2,7                       | 0,1   | 2,6 (1,4; 3,8)  | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Scor de uzură           | 1,6                       | 0,0   | 1,6 (0,9; 2,2)  | < 0,001              |
| L Scor JSN <sup>d</sup> | 1,0                       | 0,1   | 0,9 (0,3; 1,4)  | 0,002                |

<sup>a</sup> metotrexat

<sup>b</sup> intervale de siguranță de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.

<sup>c</sup> Pe baza analizei scorurilor

<sup>d</sup> Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrugerea structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca modificare a Scorului Sharp Total (vezi tabelul 10).

**Tabelul 10: Modificări medii radiografice în Săptămâna 52, în cadrul Studiului PR V**

|                     | MTX<br>n = 257<br>(95%<br>interval de<br>încredere) | Adalimuma<br>b<br>n = 274<br>(95%<br>interval de<br>încredere) | Adalimuma<br>b/MTX<br>n = 268<br>(95%<br>interval de<br>încredere) | valoare p <sup>a</sup> | valoare p <sup>b</sup> | valoare p <sup>c</sup> |
|---------------------|---|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|
| Scor Sharp<br>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<br>eroziune | 3,7 (2,7-4,7)                                       | 1,7 (1,0-2,4)  | 0,8 (0,4-1,2)  | < 0,001                | 0,0082                 | < 0,001                |
| Scor JSN            | 2,0 (1,2-2,8)                                       | 1,3 (0,5-2,1)  | 0,5 (0-1,0)  | < 0,001                | 0,0037                 | 0,151                  |

<sup>a</sup> valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat în monoterapie și asocierea adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

<sup>b</sup> valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab în monoterapie și asocierea adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

<sup>c</sup> valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab în monoterapie și metotrexat în monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

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

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

#### *Calitatea vieții și funcționalitatea articulară*

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

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

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

tratament.

### Artrită juvenilă idiopatică

#### *Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)*

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

#### AJIp I

Au fost studiate siguranța și eficacitatea adalimumabului într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) și grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienții din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puțin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienții au primit doza nemodificată de medicamente AINS și/sau prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> până la doza maximă de 40 mg o la două săptămâni timp, de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doza minimă, medie și maximă administrată în timpul fazei OL LI sunt prezentate în Tabelul 11.

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

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

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

**Tabelul 12: Răspuns ACR 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)       |                            |
| <b>Rezultatele eficacității</b>                                      |                         |                            |                     |                            |
| Dublu orb 32 săptămâni   | Adalimumab/MTX (N = 38) | Placebo/ MTX (N = 37)      | Adalimumab (N = 30) | Placebo (N = 28)           |
| Reactivarea bolii la sfârșitul celor 32 săptămâni <sup>a</sup> (n/N) | 36,8% (14/38)           | 64,9% (24/37) <sup>b</sup> | 43,3% (13/30)       | 71,4% (20/28) <sup>c</sup> |
| Timp mediu până la reactivarea bolii                                 | > 32 săptămâni          | 20 săptămâni               | > 32 săptămâni      | 14 săptămâni               |

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

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

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

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

#### AIJp II

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

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul PedACR30 a fost 93,5% și respectiv 90%, utilizând datele observate. Procentul pacienților cu PedACR50/70/90 în săptămâna 12 și săptămâna 24 a fost 90,3%/61,3%/38,7% și respectiv 83,3%/73,3%/36,7%. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în săptămâna 24 (n = 27 din 30 de pacienți), în faza de extensie în regim deschis, la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 pacienți au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

#### Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienți copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada în regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă în regim deschis timp în care pacienții au utilizat adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni timp de încă



192 săptămâni. Criteriul final principal a fost reprezentat de modificarea procentuală de la Faza inițială până în săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem nedatorat deformării sau a articulațiilor care au pierdut mobilitatea plus și/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6% (modificare medie procentuală -88,9%) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 (modificare medie procentuală -50%) la pacienții care au primit placebo. Îmbunătățirea în ceea ce privește numărul de articulații active cu artrită s-a menținut pe întreaga perioadă în regim deschis până în săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84%) din grupul de tratament cu adalimumab care au rămas în studiu. Deși nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienților au demonstrat o îmbunătățire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații atribuite, numărul articulațiilor umflate, răspuns PedACR 50 și răspuns PedACR 70.

#### *Spondiloartrită axială*

#### *Spondilită anchilozantă (SA)*

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

Într-un studiu SA I mai amplu în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu adalimumab comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 săptămâni (Tabel 13).

**Tabelul 13: Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat-Studiul I Reducerea semnelor și simptomelor**

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

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

<sup>a</sup> Evaluare în spondilita anchilozantă

<sup>b</sup> Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

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

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

#### *Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante*

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică de SA (nr-axSpA). În Studiul I nr-axSpA au fost evaluați pacienți cu nr-ax SpA activă. Studiul II nr-axSpA este un studiu tip retragere tratament pentru pacienții cu nr-axSpA 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, controlat cu placebo, cu o durată de 12 săptămâni, tratamentul cu adalimumab 40 mg, doza administrată o dată la două săptămâni, a fost evaluat la 185 pacienți cu nr-axSpA activă [Indicele Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost 6,4 pentru pacienții tratați cu adalimumab și 6,5 pentru cei la care a fost administrat placebo), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la  $\geq 1$  AINS ori o contraindicație pentru AINS.

Treizeci și trei de pacienți (18%) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 146 pacienți (79%) cu AINS, la momentul inițial. Perioada de studiu în regim dublu-orb a fost urmată de perioada în regim deschis, timp în care pacienții au fost tratați cu adalimumab 40 mg, administrat subcutanat o dată la două săptămâni, pentru o perioadă suplimentară de până la 144 săptămâni. Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătățire semnificativă a semnelor și simptomelor nr-axSpA active la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (Tabel 14).

**Tabelul 14: Rezultate privind eficacitatea în Studiul I nr-axSpA placebo-controlat**

| Dublu-orb Răspuns în săptămâna 12                              | Placebo<br>N = 94 | Adalimumab<br>N = 91 |
|--|-------------------|----------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 40   | 15%               | 36%***               |
| ASAS 20  | 31%               | 52%**                |
| ASAS 5/6   | 6%                | 31%***               |
| ASAS remisie parțială  | 5%                | 16%***               |
| BASDAI <sup>b</sup> 50   | 15%               | 35%**                |
| ASDAS <sup>c,d,e</sup>   | -0,3              | -1,0***              |
| ASDAS Boală inactivă   | 4%                | 24%***               |
| hs-CRP <sup>d,f,g</sup>  | -0,3              | -4,7***              |
| SPARCC <sup>h</sup> IRM Articulații sacroiliace <sup>d,i</sup> | -0,6              | -3,2**               |
| SPARCC IRM Coloană vertebrală <sup>d,j</sup>                   | -0,2              | -1,8**               |

<sup>a</sup> Evaluare conform Societății Internaționale de Spondiloartrită

<sup>b</sup> Indice Bath de activitate a spondilitei anchilozante

<sup>c</sup> Scor de activitate a spondilitei anchilozante

<sup>d</sup> modificare medie față de valoarea inițială

<sup>e</sup> n = 91 placebo și n = 87 adalimumab

<sup>f</sup> Proteina C-Reactivă sensibilitate crescută (mg/l)

<sup>g</sup> n = 73 placebo și n = 70 adalimumab

<sup>h</sup> Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada

<sup>i</sup> n = 84 placebo și adalimumab

<sup>j</sup> n = 82 placebo și n = 85 adalimumab

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

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

#### Oprirea inflamației

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

#### Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

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

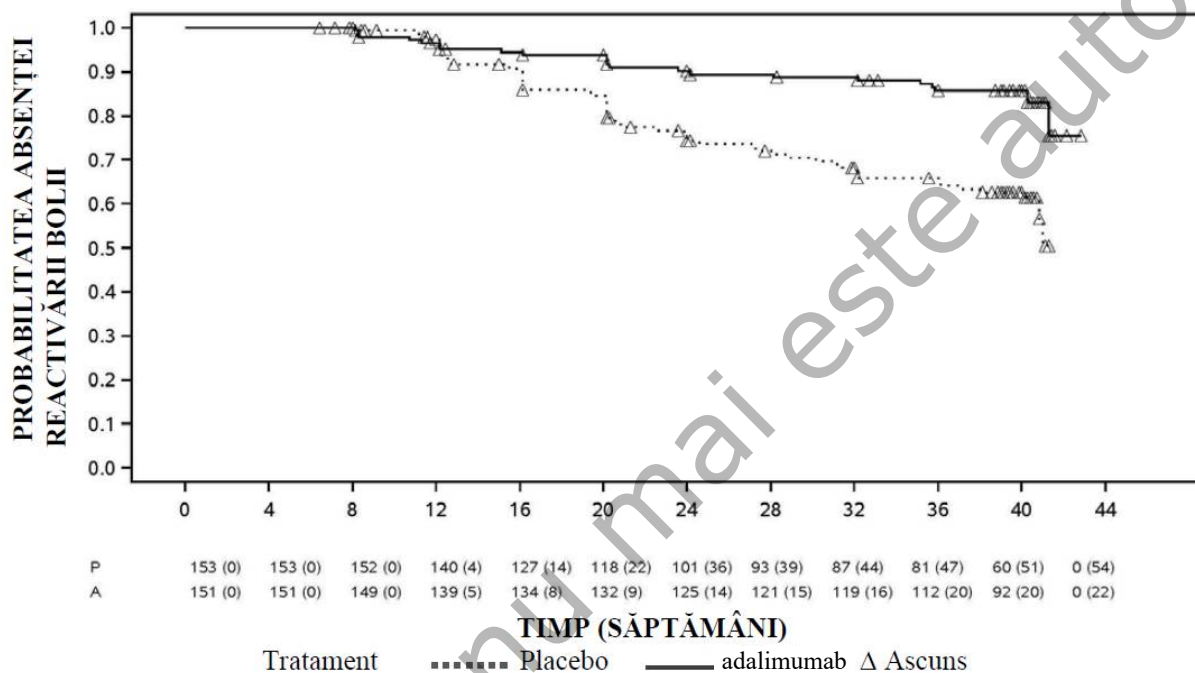
#### Studiul II nr-axSpA

În perioada deschisă a Studiului II nr-axSpA, au fost înrolați 673 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu inițial al activității bolii [BASDAI] a fost de 7,0) care au avut un răspuns inadecvat la  $\geq 2$  AINS sau o intoleranță sau contraindicație pentru AINS, timp în care au primit adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 28 de săptămâni. Acești pacienți au avut, de asemenea, evidențe obiective ale inflamației articulațiilor sacroiliace sau ale coloanei vertebrale la examenul RMN sau valori crescute ale PCR cu sensibilitate mare. Pacienții care au obținut remisie susținută timp de cel puțin 12 săptămâni (N = 305) (ASDAS  $< 1,3$  în săptămânile 16, 20, 24 și 28) în timpul perioadei deschise au fost apoi randomizați pentru a primi fie un tratament continuu cu adalimumab 40 mg la două săptămâni (N = 152) fie placebo (N = 153) timp de încă

40 de săptămâni în perioada dublu-orb, placebo-controlată (durata totală a studiului este de 68 săptămâni). Subiecții la care s-a reactivat boala în perioada dublu-orb au primit tratament de salvare cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni.

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

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



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

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

Până în Săptămâna 68, pacienții cărora li s-a administrat tratament continuu cu adalimumab au avut o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic a semnelor și simptomelor nr-axSpA active comparativ cu pacienții alocați grupului de întrerupere a tratamentului în timpul perioadei dublu-orb a studiului (Tabelul 15).

**Tabelul 15: Răspunsul privind eficacitatea în perioada placebo-controlată în Studiul II nr-axSpA**

| Dublu-orb<br>Răspuns în Săptămâna 68 | Placebo<br>N = 153 | Adalimumab<br>N = 152 |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| ASAS <sup>a,b</sup> 20               | 47,1%              | 70,4%***              |
| ASAS <sup>a,b</sup> 40               | 45,8%              | 65,8%***              |
| ASAS <sup>a</sup> Remisie parțială   | 26,8%              | 42,1%**               |
| ASDAS <sup>c</sup> Boală inactivă    | 33,3%              | 57,2%***              |
| Reactivare parțială <sup>d</sup>     | 64,1%              | 40,8%***              |

<sup>a</sup> Evaluarea Societății Internaționale de Spondiloartrită

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

<sup>c</sup> Scorul de activitate al bolii spondilită anchilozantă

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

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

#### Artrită psoriazică

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

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

**Tabelul 16: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate privind artrita psoriazică (procentul de pacienți)**

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

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

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

N/A nu este cazul

Răspunsurile ACR în studiul APs I au fost similare cu și fără tratament concomitent cu metotrexat.

Răspunsurile ACR s-au menținut în studiul de extensie în regim deschis până la 136 săptămâni.

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

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

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

### Psoriazis

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

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

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

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

În Studiile I și II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienților care au atins un răspuns PASI 75 de la inițiere până în săptămâna 16 (vezi Tabelele 17 și 18).

**Tabelul 17: Studiul I (REVEAL) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în Săptămâna 16**

|                        | <b>Placebo<br/>N = 398<br/>n (%)</b> | <b>40 mg adalimumab o dată la<br/>două săptămâni<br/>N = 814<br/>n (%)</b> |
|------------------------|--------------------------------------|--|
| ≥ PASI 75 <sup>a</sup> | 26 (6,5)                             | 578 (70,9) <sup>b</sup>  |
| PASI 100               | 3 (0,8)                              | 163 (20,0) <sup>b</sup>  |
| PGA: Normal/minimal    | 17 (4,3)                             | 506 (62,2) <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup> Procentul pacienților care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca rată ajustată la valoarea medie

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab față de placebo

**Tabelul 18: Studiul II (CHAMPION) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în Săptămâna 16**

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

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab față de placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab față de metotrexat

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab față de placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab față de metotrexat

În Studiul I cu privire la psoriazis, 28% din pacienții care au răspuns PASI 75 și au fost re-randomizați la administrarea de placebo în săptămâna 33 comparativ cu 5% care au continuat cu adalimumab, p < 0,001, au fost calificați ca „pierderea răspunsului corespunzător” (scorul PASI după săptămâna 13 și în sau înainte de săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns < PASI 50 față de valoarea inițială cu o creștere minimă de 6 puncte a scorului PASI față de săptămâna 33). 38% (25/66) și 55% (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizarea cu placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

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

Într-un studiu de extensie, în regim deschis, 347 pacienți care au răspuns la tratament în mod constant, au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp mediu între recăderi (scădere a scorului inițial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5% (218/285) dintre pacienți care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „ușor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1% [123/178] dintre

pacienții a căror simptomatologie a recidivat și respectiv 88,8% [95/107] dintre pacienții a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranței similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

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

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

În Studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumabului față de placebo la 72 pacienți cu plăci 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 o dată la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat adalimumab au obținut un răspuns PGA „fără leziuni” sau „cu leziuni minime” pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6%, respectiv 4,3% [P = 0,014]).

În Studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumabului față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg o dată la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 19). Adalimumabul 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 19: Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 săptămâni**

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

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab vs. placebo

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



### Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumabului a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, efectuat la 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un scor de evaluare globală a medicului (PGA)  $\geq 4$  sau  $> 20\%$  interesare a suprafeței corporale (BSA) sau  $> 10\%$  interesare BSA cu leziuni foarte groase, sau PASI  $\geq 20$ , sau PASI  $\geq 10$  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) față de cei randomizați la 0,4mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

**Tabelul 20: Rezultatele de eficacitate la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți**

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

<sup>a</sup> MTX = metotrexat  
<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX  
<sup>c</sup> p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX

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

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

### Hidrosadenită supurativă

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

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

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

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

### Răspuns clinic

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

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu adalimumab a atins HiSRC comparativ cu placebo. În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 21). La pacienții tratați cu adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

**Tabelul 21: Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, Studiile I și II pentru HS**

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

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

<sup>a</sup> Dintre toți pacienții randomizați.

<sup>b</sup> Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS  $\geq 3$ , 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 o dată pe săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor și drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I și HS-II, procente de aproximativ două ori mai mari de pacienți din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0% comparativ cu respectiv 11,4%) și drenajul fistulelor (30,0% comparativ cu respectiv 13,9%), comparativ cu cei din grupul cu adalimumab.

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

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg pe săptămână în săptămâna 12, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat cu adalimumab săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 22).

**Tabelul 22: Procentul pacienților<sup>a</sup> care au atins HiSRC<sup>b</sup> în Săptămânile 24 și 36 după schimbarea tratamentului de la adalimumab administrat săptămânal în săptămâna 12**

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

<sup>a</sup> Pacienți cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament.

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

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

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

#### Hidrosadenită supurativă la adolescenți

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

#### Boală Crohn

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

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

În studiul BC III a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienți au primit în regim deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost

randomizați cu 40 mg o dată la două săptămâni, 40 mg o dată pe săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC  $\geq$  70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după săptămâna 8.

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

**Tabelul 23: Inducerea remisiiei clinice și răspuns (procentul pacienților)**

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

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor adalimumab față de placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament cu antagoniști ai TNF. Menținerea remisiiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 24. Rezultatele remisiiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

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

**Tabelul 24: Menținerea remisiiei clinice și răspunsul (procentul pacienților)**

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

\* p < 0,001 pentru comparațiile proporțiilor asociate perechilor adalimumab față de placebo

\*\* p < 0,02 pentru comparațiile proporțiilor asociate perechilor adalimumab față de placebo

<sup>a</sup> Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43% dintre pacienții care au primit în continuare

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

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

#### *Calitatea vieții*

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

#### *Boală Crohn la copii*

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

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

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală la momentul respectiv pentru a stabili doza redusă sau doza standard de întreținere cum sunt prezentate în tabelul 25.

**Tabelul 25:    Tratament de întreținere**

| <b>Greutatea pacientului</b> | <b>Doză redusă</b>      | <b>Doză standard</b>    |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| < 40 kg                      | 10 mg la două săptămâni | 20 mg la două săptămâni |
| ≥ 40 kg                      | 20 mg la două săptămâni | 40 mg la două săptămâni |

#### *Rezultatele eficacității*

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

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC de cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în tabelul 26. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în tabelul 27.

**Tabelul 26: Studiul BC la copii - Remisie clinică și Răspuns IABC**

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

\* valoare p pentru Doza standard de comparație față de Doza redusă.

**Tabelul 27: Studiul BC la copii - Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisia fistulei**

|   | <b>Doza standard<br/>40/20 mg o dată la două<br/>săptămâni<br/>N = 33</b> | <b>Doză redusă 20/10 mg<br/>o dată la două<br/>săptămâni<br/>N = 38</b> | <b>Valoare p<sup>1</sup></b> |
|---|---|---|------------------------------|
| <b>Întreruperea<br/>corticosteroizilor</b>                              |   |   |                              |
| Săptămâna 26  | 84,8%   | 65,8%   | 0,066                        |
| Săptămâna 52  | 69,7%   | 60,5%   | 0,420                        |
| <b>Întreruperea<br/>medicamentelor<br/>imunomodulatoare<sup>2</sup></b> |   |   |                              |
| Săptămâna 52  | 30,0%   | 29,8%   | 0,983                        |
| <b>Remisia fistulei<sup>3</sup></b>                                     |   |   |                              |
| Săptămâna 26  | 46,7%   | 38,1%   | 0,608                        |
| Săptămâna 52  | 40,0%   | 23,8%   | 0,303                        |

<sup>1</sup> valoarea p pentru doza standard de comparație față de doza redusă.

<sup>2</sup> Tratamentul cu medicamente imunosupresoare trebuie întrerupt în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile de răspuns clinic.

<sup>3</sup> definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul inițial la cel puțin 2 vizite consecutive post-inițiale

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

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

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

#### Colita ulcerativă

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

În studiul UC-I, 390 pacienții randomizați care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști ai TNF, li s-a administrat fie placebo în săptămâna 0 și 2, o doză de adalimumab de 160 mg în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2, fie o doză de adalimumab de 80 mg în

săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. După săptămâna 2, pacienții din ambele brațe cu adalimumab au utilizat 40 mg o dată la două săptămâni. Remisia clinică (definită ca scor Mayo  $\leq$  2, cu niciun subscor  $>$  1) a fost evaluată în săptămâna 8.

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

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

Rezultatele studiului UC-II pentru populația totală sunt prezentate în tabelul 28.

**Tabelul 28: Răspuns, remisie și vindecarea mucoasei în Studiul UC-II (procentul pacienților)**

|   | Placebo         | Adalimumab 40 mg<br>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<br>$\geq$ 90 zile <sup>a</sup> | 6%<br>(N = 140) | 13%*<br>(N = 150)                     |
| Săptămâna 8 și 52   |                 |                                       |
| Răspuns susținut  | 12%             | 24%**                                 |
| Remisie susținută   | 4%              | 8%*                                   |
| Vindecarea mucoasei susținută                               | 11%             | 19%*                                  |

Remisia clinică este scor Mayo  $\leq$  2 cu niciun subscor  $>$  1;

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

\*  $p < 0,05$  pentru comparația proporțiilor asociate perechilor adalimumab față de placebo

\*\*  $p < 0,001$  pentru comparația proporțiilor asociate perechilor adalimumab față de placebo

<sup>a</sup> Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

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

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

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

#### Rata spitalizării

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

placebo și cifrele corespunzătoare pentru spitalizările legate de CU au fost de 0,12 per pacient-an comparativ cu 0,22 per pacient-an.

### *Calitatea vieții*

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

### *Uveită*

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

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

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

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

### *Răspuns clinic*

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi tabelul 29). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2).



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

| Analiză<br>Tratament   | N   | Eșec<br>N (%) | Timp mediu<br>până la eșec<br>(luni) | SR <sup>a</sup> | IC 95%<br>pentru<br>RH <sup>a</sup> | Valoare <i>p</i> <sup>b</sup> |
|--|-----|---------------|--------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în Studiul UV I</b>  |     |               |                                      |                 |                                     |                               |
| 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                       |
| <b>Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în Studiul UV II</b> |     |               |                                      |                 |                                     |                               |
| Analiză primară (ITT)  |     |               |                                      |                 |                                     |                               |
| Placebo  | 111 | 61 (55,0)     | 8,3                                  | --              | --                                  | --                            |
| Adalimumab   | 115 | 45 (39,1)     | NE <sup>c</sup>                      | 0,57            | 0,39- 0,84                          | 0,004                         |

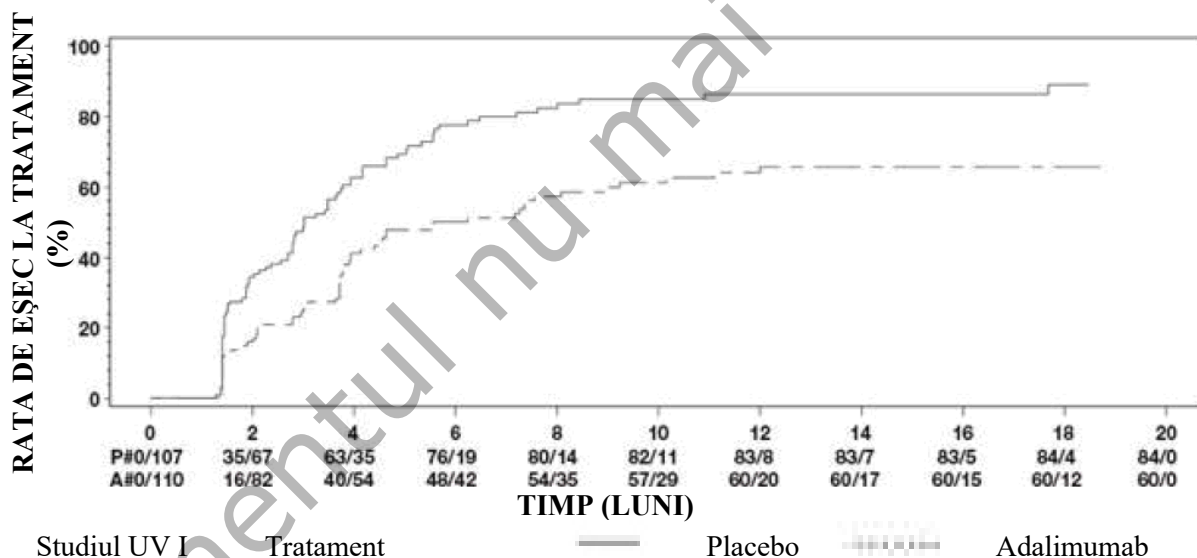
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

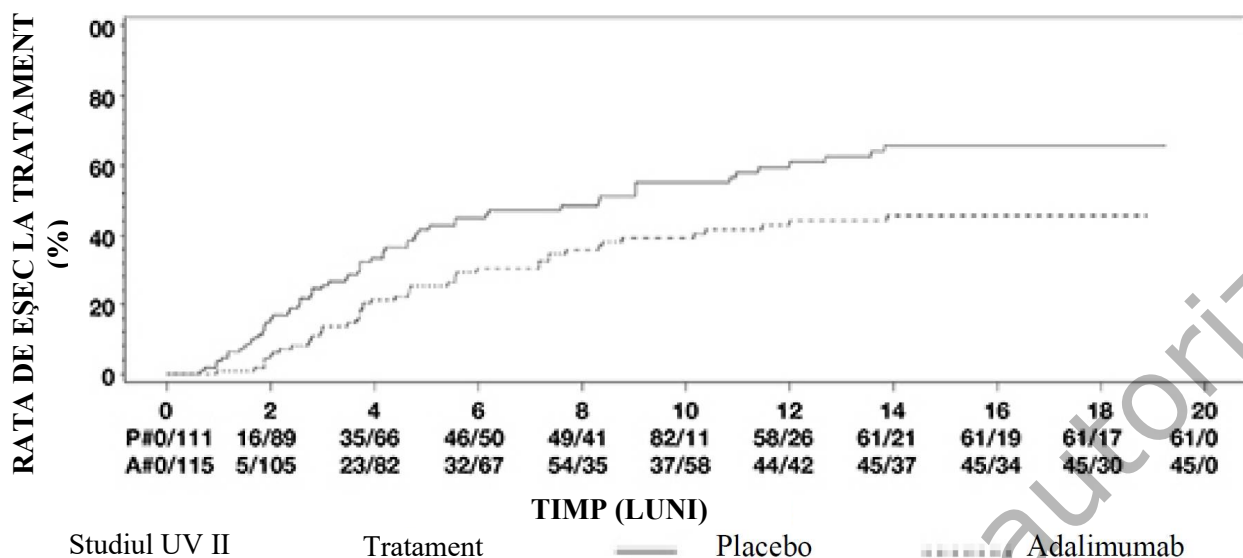
<sup>a</sup> SR pentru adalimumab comparativ cu placebo al scăderii proporționale a riscului având ca factor tratamentul

<sup>b</sup> Valoare *p* din testul de tip log rank.

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

**Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV A) sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II)**





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

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

Din cei 417 subiecți incluși în extensia ne-controlată pe termen lung a Studiilor UV I și UV II, 46 subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu complicații dezvoltate secundar retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale asupra cataractei sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 371 de pacienți rămași, cei 276 pacienți care au putut fi evaluați au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 222 (80,4%) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, gradul celulelor CA  $\leq 0,5 +$ , gradul HV  $\leq 0,5 +$ ) utilizând concomitent corticosteroizi în doze  $\leq 7,5$  mg pe zi iar 184 (66,7%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78, BCVA a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorarea  $< 5$  litere) la 88,4% din ochi. Între pacienții care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 78, 11% au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse și 5% datorită răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

#### Calitatea vieții

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

#### Uveită la copii

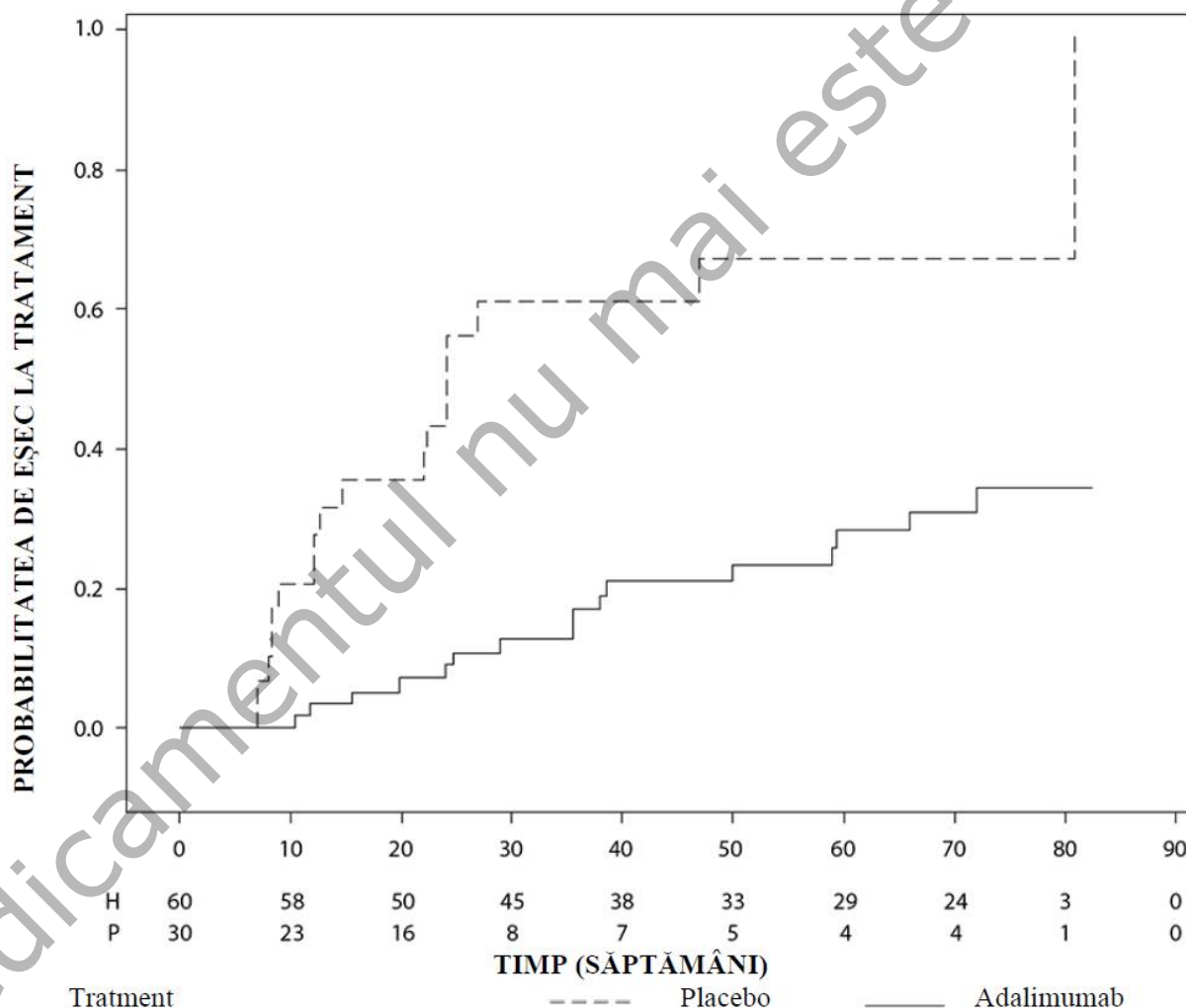
Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii cu vârsta de la 2 până la  $< 18$  ani cu AJI asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții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

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

#### Răspuns clinic

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

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



Notă: P = Placebo (Număr la Risc); H = ADALIMUMAB (Număr la Risc).

## Imunogenitate

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

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu adalimumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în colită ulcerativă, vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție și distribuție

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

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab o dată la două săptămâni, la pacienții adulți cu artrită reumatoidă, (AR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 mg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 mg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

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

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

După administrarea a 24 mg/m<sup>2</sup> (până la maxim 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentrațiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumabului (valori măsurate în săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 μg/ml atunci când adalimumabul s-a administrat fără metotrexat și de 11,8 ± 4,3 μg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

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

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

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

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

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

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

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducție în regim deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 și respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcție de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± AS) concentrațiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 µg/ml pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și 10,6 ± 6,1 µg/ml pentru pacienții cu greutatea < 40 kg (80/40 mg).

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

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

La pacienții adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentrații minime 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 farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, și pacienți copii și adolescenți cu greutatea  $\geq$  40 kg cu BC).

#### *Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți*

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

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

#### Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 pacienți au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creșterea greutății corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sex și vârstă au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului adalimumabului. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili.

#### Insuficiență hepatică sau renală

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrion-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomolgus cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9 - 17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat efecte dăunătoare asupra feteșilor datorate administrării adalimumabului. Nu s-au efectuat nici studii de carcinogenitate și nici o evaluare standard a fertilității și a toxicității postnatale cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acetat de sodiu trihidrat  
Acid acetic glacial  
Trehaloză dihidrat  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile

## 6.2 Incompatibilități

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

## 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se ține seringă preumplută/stiloul injector (pen) preumplut în cutie pentru a fi protejat(ă) de lumină.

Seringa preumplută/stiloul injector (pen) preumplut Cyltezo se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Seringa preumplută/stiloul injector (pen) preumplut trebuie protejat(ă) de lumină și aruncat(ă) dacă nu se utilizează în perioada de 14 zile.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

### Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc butilic) și un ac cu un capac fără filet (partea exterioară fabricată din material plastic, iar partea interioară fabricată din elastomer care conține latex).

Cutie cu:

- o seringă preumplută (0,8 ml soluție sterilă) într-un blister și 2 tamponi cu alcool.
- 2 seringi preumplute (0,8 ml soluție sterilă), fiecare într-un blister, și 2 tamponi cu alcool.
- 4 seringi preumplute (0,8 ml soluție sterilă), fiecare într-un blister, și 4 tamponi cu alcool.
- 6 seringi preumplute (0,8 ml soluție sterilă), fiecare într-un blister, și 6 tamponi cu alcool.

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

### Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut de unică folosință conține o seringă preumplută. Seringa din interiorul stiloului injector (pen) este din sticlă de tip I cu un piston (din cauciuc butilic) și cu un ac cu un capac fără filet (partea exterioară fabricată din material plastic, iar partea interioară fabricată din elastomer care conține latex).

Cutii cu:

- 1 stilou injector (pen) preumplut (0,8 ml soluție sterilă) într-un blister și 2 tamponi cu alcool.
- 2 stilouri injectoare (pen) preumplute (0,8 ml soluție sterilă), fiecare într-un blister, și 2 tamponi cu alcool.
- 4 stilouri injectoare (pen) preumplute (0,8 ml soluție sterilă), fiecare într-un blister, și 4 tamponi cu alcool.
- 6 stilouri injectoare (pen) preumplute (0,8 ml soluție sterilă), fiecare într-un blister, și 6 tamponi cu alcool.

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

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/17/1240/001

EU/1/17/1240/002

EU/1/17/1240/003

EU/1/17/1240/004

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

EU/1/17/1240/005

EU/1/17/1240/006

EU/1/17/1240/007

EU/1/17/1240/008

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

Data primei autorizări: 10 noiembrie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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



**ANEXA II**

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

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.  
6701 Kaiser Drive  
Fremont, CA 94555  
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach an der Riss  
GERMANIA

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

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

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

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

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

• **Planul de management al riscului (PMR)**

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

• **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Cyltezo în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu privire conținutul și formatul programului educațional, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care este pus pe piață Cyltezo, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății legat de care se preconizează că vor prescrie Cyltezo li se furnizează următorul pachet educațional:

- Material educațional pentru medic
- Informații pentru pacient

**Materialul educațional pentru medic** trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Cardul de alertă al pacientului

**Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** trebuie să conțină următoarele elemente importante:

- Informații importante privind preocupările legate de siguranță reprezentate de infecții grave, sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste; insuficiență cardiacă congestivă; tulburări de demielinizare; malignități care trebuie abordate prin măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului (de exemplu gravitate, severitate, frecvență, timpul până la debut, reversibilitatea EA, după caz).

**Cardul de alertă al pacientului** va conține următoarele mesaje importante:

- Un mesaj de avertizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează un pacient la orice moment, inclusiv în condiții de urgență, cu privire la faptul că pacientul utilizează Cyltezo.
- Faptul că tratamentul cu Cyltezo poate determina creșterea riscurilor potențiale de infecții grave, sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste; insuficiență cardiacă congestivă; tulburări de demielinizare; malignități.
- Semnele sau simptomele aferente unei preocupări legate de siguranță și momentul la care trebuie solicitată asistență din partea unui profesionist din domeniul sănătății
- Datele de contact ale medicului care efectuează prescrierea

**Pachetul cu informații pentru pacient** trebuie să conțină:

Prospectul cu informații pentru utilizator

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
adalimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, trehaloză dihidrat, polisorbit 80, și apă pentru preparate injectabile. Protecția acului seringii conține cauciuc natural (latex). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă  
1 seringă preumplută  
2 tamponi cu alcool  
2 seringi preumplute  
2 tamponi cu alcool  
4 seringi preumplute  
4 tamponi cu alcool  
6 seringi preumplute  
6 tamponi cu alcool

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată  
Pentru o singură utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

A se ține seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

A se ține seringile în cutie pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1240/001 1 seringă preumplută

EU/1/17/1240/002 2 seringi preumplute

EU/1/17/1240/003 4 seringi preumplute

EU/1/17/1240/004 6 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Cyltezo

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
adalimumab

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim International GmbH

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Pentru informații privind păstrarea, vezi prospectul.  
De unică folosință.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ SERINGĂ**

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

Cyltezo 40 mg injecție  
adalimumab  
Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

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

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
adalimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un stilou injector (pen) preumplut a 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, trehaloză dihidrat, polisorbit 80, și apă pentru preparate injectabile. Protecția acului seringii conține cauciuc natural (latex). Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

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

1 stilou injector (pen) preumplut

2 tamponane cu alcool

2 stilouri injectoare (pen) preumplute

2 tamponane cu alcool

4 stilouri injectoare (pen) preumplute

4 tamponane cu alcool

6 stilouri injectoare (pen) preumplute

6 tamponane cu alcool

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

Pentru o singură utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

A se ține stiloul preumplut (pen) în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A se ține stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1240/005 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/17/1240/006 2 stilouri injectoare (pen) preumplute

EU/1/17/1240/007 4 stilouri injectoare (pen) preumplute

EU/1/17/1240/008 6 stilouri injectoare (pen) preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Cyltezo

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
adalimumab

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim International GmbH

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Pentru informații privind păstrarea, vezi prospectul.  
De unică folosință

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ STILOU INJECTOR (PEN)**

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

Cyltezo 40 mg injecție  
adalimumab  
Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**B. PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat



## Prospect: Informații pentru pacient

### Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută Adalimumab

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

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card de avertizare al Pacientului care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza Cyltezo și în timpul tratamentului cu Cyltezo. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de avertizare al pacientului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

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

#### 1. Ce este Cyltezo și pentru ce se utilizează

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

Cyltezo este destinat tratamentului bolilor inflamatorii descrise mai jos:

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară,
- Artrită asociată entezitei,
- Spondilită anchilozantă,
- Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- Artrită psoriazică,
- Psoriazis,
- Hidrosadenită supurativă,
- Boala Crohn,
- Colită ulcerativă și
- Uveită non-infecțioasă

Substanța activă din Cyltezo, adalimumabul, este un anticorp monoclonal. Anticorpul monoclonal este o proteină care se atașează de o țintă specifică.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ), prezentă în

concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii menționate mai sus. Atașându-se la TNF $\alpha$ , Cyltezo diminuează procesul de inflamație din aceste boli.

### Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adulți. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente modificatoare de boală, cum este metotrexatul. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Cyltezo în vederea tratării poliartritei reumatoide.

Cyltezo poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Cyltezo poate încetini leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătăți funcționarea fizică.

De obicei, Cyltezo se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexatul nu este adecvat, Cyltezo poate fi administrat în monoterapie.

### Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

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

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani și la copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. Este posibil ca pacienților să li administreze întâi alte medicamente modificatoare de boală, cum este metotrexatul. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Cyltezo în vederea tratării artritei reumatoide idiopatice juvenile, forma poliarticulară sau artritei asociate entezitei.

### Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt afecțiuni inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și al spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Cyltezo pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

### Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată psoriazisului.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. Cyltezo poate încetini deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și îmbunătăți funcționarea fizică.

### Psoriazis în plăci la adulți și copii

Psoriazisul în plăci este o boală inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce

la o producție crescută de celulele ale pielii.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. Cyltezo este utilizat de asemenea pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune, fie nu sunt recomandate.

#### Hidrosadenită supurativă la adulți și adolescenți

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

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul hidrosadenitei supurative la adulți și adolescenți cu vârsta începând de la 12 ani.

Cyltezo poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiți inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Cyltezo.

#### Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Adalimumabul se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la adulți și copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Cyltezo pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

#### Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative la adulți. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Cyltezo pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

#### Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Cyltezo acționează prin reducerea acestei inflamații.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta începând de la 2 ani

Această inflamație poate determina o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual).

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cyltezo**

### **Nu utilizați Cyltezo**

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi „Atenționări și precauții”).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Cyltezo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### Reacție alergică

- Dacă aveți reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Cyltezo și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

#### Infecție

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulcerăție a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Cyltezo. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Cyltezo. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, incluzând tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii, alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imunitar slăbit) și sepsis (toxicitatea sângelui). În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Cyltezo.

#### Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Cyltezo. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe cardul dumneavoastră de avertizare. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

#### Călătorii/infecție recurentă

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

## Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți o infecție cu VHB activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. Cyltezo poate reactiva infecția cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea infecției cu VHB poate pune viața în pericol.

## Vârsta peste 65 ani

- Dacă aveți peste 65 ani și utilizați Cyltezo puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Cyltezo. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt febra, rănila, oboseala sau problemele dentare.

## Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să vi se efectueze intervenții chirurgicale sau dentare, spuneți medicului dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Cyltezo. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Cyltezo.

## Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează stratul izolant din jurul nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Cyltezo sau să continuați să fiți tratați cu Cyltezo. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar simptome cum sunt modificările de vedere, slăbiciunea mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

## Vaccin

- Anumite vaccinuri conțin bacterii sau virusuri în forme atenuate, dar vii, care provoacă boli și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Cyltezo, deoarece pot provoca infecții. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Se recomandă ca pacienților copii, dacă este posibil, să li se administreze toate vaccinările programate pentru vârsta lor, înainte de a începe tratamentul cu Cyltezo. Dacă ați utilizat Cyltezo pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de până la aproximativ 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Cyltezo în timpul sarcinii, astfel aceștia pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

## Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Cyltezo, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Cyltezo.

## Febră, învinetire, sângerare sau paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care luptă contra infecțiilor sau ajută la oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, sau vânătași, sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

## Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu adalimumab sau cu alte blocante ale TNF $\alpha$ . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media de dezvoltare a limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă). Dacă utilizați Cyltezo poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu medicamentele azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Cyltezo.
- În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi zone de deteriorare a pielii sau dacă apar modificări ale semnelor sau zonelor de deteriorare existente în timpul tratamentului sau după acesta.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant al TNF $\alpha$ . Dacă aveți BPOC, sau fumați intensiv, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocante ale TNF $\alpha$  este adecvat pentru dumneavoastră.

## Sindrom asemănător lupusului

- În cazuri rare, tratamentul cu Cyltezo 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 Cyltezo.
- Nu administrați Cyltezo la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu utilizați seringă preumplută de 40 mg dacă sunt recomandate alte doze decât cea de 40 mg.

## **Cyltezo împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicamente.

Cyltezo se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) corticosteroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luați Cyltezo împreună cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

## **Sarcina și alăptarea**

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Cyltezo.

- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Cyltezo poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit adalimumab.
- Cyltezo poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Cyltezo în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Cyltezo în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”).

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

### **Protecția acului seringii conține latex**

Partea interioară a capacului fără filet al seringii (protecția acului) conține cauciuc natural (latex). Acesta poate provoca reacții alergice severe la pacienții sensibili la latex.

### **Cyltezo conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doza de 0,8 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Cyltezo**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante**

Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab, administrată o dată la două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Cyltezo. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, Cyltezo poate fi administrat în monoterapie.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Cyltezo, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

### **Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară**

*Copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg*

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut de 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză

integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

*Copii, adolescenți și adulți cu vârsta începând de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult*

Doza de Cyltezo recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

*Copii și adolescenți cu vârsta începând de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg*

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut de 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

*Copii, adolescenți și adulți cu vârsta începând de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult*

Doza de Cyltezo recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis

La adulți doza uzuală pentru tratamentul psoriazisului, este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni după doza inițială. Trebuie să continuați injecțiile cu Cyltezo cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

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

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut de 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

*Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult*

Doza de Cyltezo recomandată este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu hidrosadenită supurativă

Doza uzuală pentru hidrosadenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub forma a patru injecții de 40 mg într-o zi sau a două injecții de 40 mg pe zi, în două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub forma a două injecții de 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidrosadenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de Cyltezo este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg o dată la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg o dată pe



săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

### Adulți cu boală Crohn

Doza uzuală pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) inițial, urmată apoi de 40 mg o dată la două săptămâni, începând cu două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un efect mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, în două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg o dată la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

### Copii și adolescenți cu boală Crohn

*Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg*

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut de 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

*Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult*

Doza uzuală este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) inițial urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub forma a patru injecții de 40 mg într-o zi sau a două injecții de 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.

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

### Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza uzuală de Cyltezo este 160 mg (sub forma a patru injecții de 40 mg într-o zi sau a două injecții de 40 mg pe zi, în două zile consecutive) în Săptămâna 0 și 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) în Săptămâna 2 și după aceea de 40 mg o dată la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

### Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați Cyltezo atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării Cyltezo, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. Cyltezo poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

## Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta începând de la 2 ani

### *Copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani cu greutatea de mai mică de 30 kg*

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut de 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

### *Copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult*

Doza uzuală de Cyltezo este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

## **Mod și cale de administrare**

Cyltezo se administrează prin injectare sub piele (prin injecție subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al Cyltezo sunt furnizate la pct. 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

## **Dacă utilizați mai mult Cyltezo decât trebuie**

Dacă vă administrați accidental Cyltezo mai des decât trebuie, contactați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist și explicați-i că ați utilizat mai mult. Purtați mereu la dumneavoastră cutia, chiar dacă este goală.

## **Dacă uitați să utilizați Cyltezo**

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

## **Dacă încetați să utilizați Cyltezo**

Decizia de a opri utilizarea Cyltezo trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după oprirea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la 4 luni sau mai mult după ultima injecție de Cyltezo.

**Solicitați urgent asistență medicală** dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- erupție severă pe piele, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;
- lipsă de aer la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

**Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră**, dacă observați vreuna dintre următoarele manifestări:

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- tuse;
- zgomote în urechi;
- amorțeală;
- vedere dublă;
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febra persistentă, vânătăile, sângerările, paloarea.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de adalimumab.

**Foarte frecvente** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 persoane):

- reacții la locul injecției (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție cutanată;
- dureri la nivelul mușchilor.

**Frecvente** (pot să apară la până la 1 din 10 persoane):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și vezicule herpetice);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicăturile, înțepăturile sau amorțelile;
- migrenă;
- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale în partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamația ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij (senzație de învârtire a camerei);
- senzație că inima bate repede;
- hipertensiune arterială;
- roșeață;
- hematom (umflătură solidă cu sânge coagulat);
- tuse;
- astm;

- lipsă de aer;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (care include uscăciunea ochilor și a gurii);
- mâncărime;
- erupție pruriginoasă;
- vânățai;
- inflamații ale pielii (de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- căderea părului;
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (o acumulare de lichid în organism care provoacă umflarea țesutului afectat);
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânățăilor;
- tulburări ale vindecării.

**Mai puțin frecvente** (pot să apară la până la 1 din 100 persoane):

- infecții oportuniste (care includ tuberculoza și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer;
- inclusiv cancer al sistemului limfatic (limfom) și melanom (un tip de cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma unei afecțiuni numite sarcooidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (deteriorarea nervilor);
- accident vascular cerebral;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina lipsă de aer sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și prezența unui cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină lipsa de aer (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică la nivel abdominal și al spatelui;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor

- organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

**Rare** (pot să apară la până la 1 din 1000 persoane):

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu inflamația nervilor optici până la ochi și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și al părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală;
- hepatită;
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- insuficiență hepatică.
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară).

Unele reacții adverse observate la adalimumab pot să nu fie însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

**Foarte frecvente** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 persoane):

- scădere a numărului de globule albe în sânge;
- scădere a numărului de globule roșii în sânge;
- creștere a grăsimilor în sânge;
- creștere a enzimelor hepatice.

**Frecvente** (pot să apară la până la 1 din 10 persoane):

- creștere a numărului de globule albe în sânge;
- scădere a numărului de trombocite în sânge;
- creștere a acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scădere a valorii calciului în sânge;
- scădere a valorii fosforului în sânge;
- creștere a zahărului în sânge;
- creștere a valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorilor potasiului în sânge.

**Mai puțin frecvente** (pot să apară la până la 1 persoană din 100):

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat).

**Rare** (pot să apară la până la 1 din 1000 persoane):

- scăderea numărului de globule albe, globule roșii și de trombocite în sânge;

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Cyltezo**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți) seringă preumplută Cyltezo poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 14 zile - asigurați-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă **trebuie să fie utilizată în termen de 14 zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringă din frigider și data la care seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Cyltezo**

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, trehaloză dihidrat, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Cyltezo și conținutul ambalajului**

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută este disponibil sub forma a 0,8 ml de soluție sterilă limpede până la ușor opalescentă de adalimumab 40 mg.

Seringă preumplută de Cyltezo este fabricată din sticlă. Fiecare ambalaj conține 1, 2, 4 sau 6 seringi preumplute pentru utilizarea de către pacient și 2, 2, 4 sau respectiv 6 tampoane cu alcool. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Cyltezo poate fi disponibil sub formă de seringă preumplută și/sau de stilou injector (pen) preumplut.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**Fabricantul**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Birkendorfer Strasse 65  
D-88397 Biberach an der Riss  
Germania

Medicamentul nu mai este autorizat

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

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.**

**Alte surse de informații**

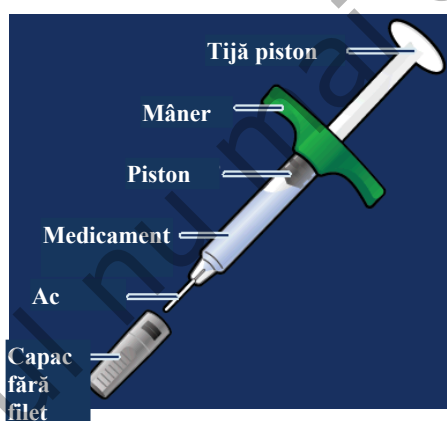
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instrucțiuni de utilizare

- Următoarele instrucțiuni explică modul în care să vă administrați o injecție subcutanată cu Cyltezo utilizând seringă preumplută. Mai întâi citiți cu atenție toate instrucțiunile și apoi urmați-le pas cu pas.
- Veți fi instruit de medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist cu privire la tehnica autoinjectării.
- **NU** încercați să vă administrați singur injecția până ce nu sunteți sigur că înțelegeți cum să pregătiți și să administrați injecția.
- După instruirea adecvată, injecția poate fi administrată de dumneavoastră sau de altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați fiecare seringă preumplută numai pentru o singură injecție.
- A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

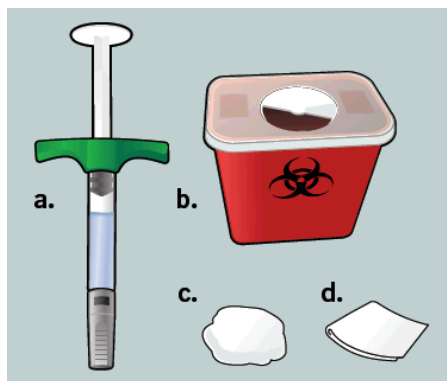
### Cyltezo seringă preumplută.

Seringă preumplută care conține Cyltezo este o seringă pentru o singură utilizare, care administrează o doză prestabilită de medicament.



- **NU** scoateți capacul fără filet decât imediat înainte de administrarea injecției (pasul 6).

### 1) Adunați materialele necesare



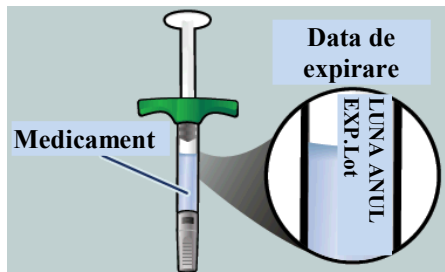
Adunați materialele pe o **suprafață curată, plană**:

- a. O seringă preumplută care conține Cyltezo, scoasă din frigider. **Așteptați 30 minute** pentru ca medicamentul să se încălzească. Injecția unui medicament rece poate cauza o senzație de disconfort.

- b. Recipient pentru obiecte ascuțite (neinclus în ambalaj)
- c. Tampon de vată sau tifon (neinclus în ambalaj)
- d. Tampon cu alcool

Dacă nu aveți toate materialele enumerate mai sus, contactați farmacistul înainte de a începe.

## 2) Inspectați seringă preumplută



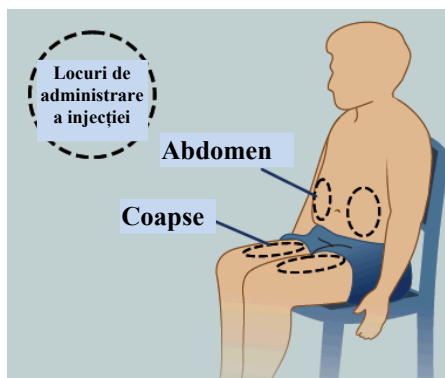
- Inspectați seringă preumplută care conține Cyltezo, medicamentul și data de expirare.
- Este normal să vedeți o bulă de aer. Nu este necesar ca bula de aer să fie eliminată înainte de administrarea injecției.
- **NU** utilizați seringă preumplută dacă:
  - Data de expirare înscrisă pe seringă preumplută sau pe cutie este depășită
  - Medicamentul este tulbure, prezintă modificări de culoare, este congelat sau conține depuneri sau particule
  - Seringă preumplută pare să fie crăpată, deteriorată sau să prezintă scurgeri
  - Seringă preumplută a fost deja utilizată
  - Seringă preumplută a fost expusă la lumină directă

## 3) Spălați-vă mâinile



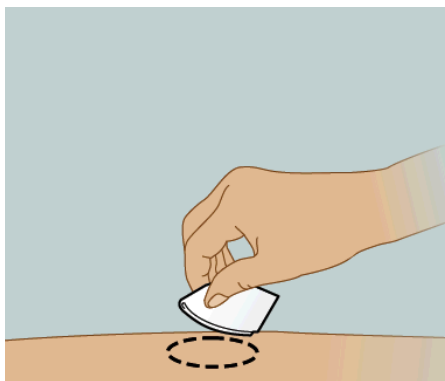
- Spălați-vă mâinile cu apă și săpun, apoi uscați-le complet.

## 4) Alegeți locul de administrare a injecției



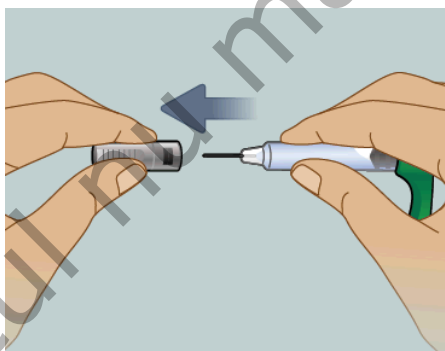
- Alegeți o zonă de pe **partea superioară a coapselor sau de pe abdomen/burtă** (la o distanță de cel puțin 5 centimetri de buric).
- De fiecare dată când administrați injecția, alegeți un loc diferit, la o distanță de cel puțin 2,5 centimetri de locul anterior.
- Nu alegeți zone sensibile, care prezintă vânătăi sau cicatrice.
- Nu administrați injecția prin îmbrăcăminte.

#### 5) Curățați locul de administrare a injecției



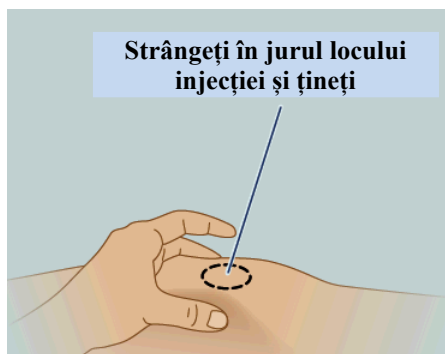
- Utilizați tamponul cu alcool pentru a curăța locul ales pentru administrarea injecției.
- Nu atingeți din nou zona respectivă înainte de a administra injecția.

#### 6) Scoateți capacul fără filet



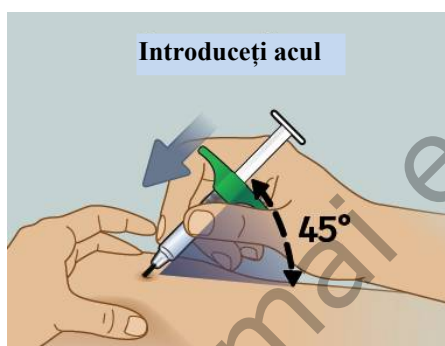
- Scoateți cu grijă capacul fără filet, trăgându-l în linie dreaptă. Nu atingeți acul și nu lăsați acul să atingă nimic.
- Aruncați capacul fără filet în recipientul pentru obiecte ascuțite.
- Nu încercați să puneți la loc capacul fără filet al acului.

### 7) Strângeți pielea



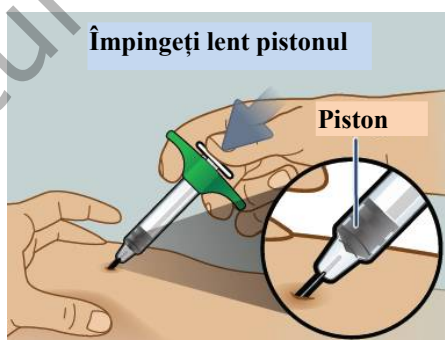
- Strângeți delicat pielea în jurul locului de administrare a injecției, care a fost curățat, și țineți ferm. Veți administra injecția în această zonă de piele ridicată.

### 8) Introduceți acul



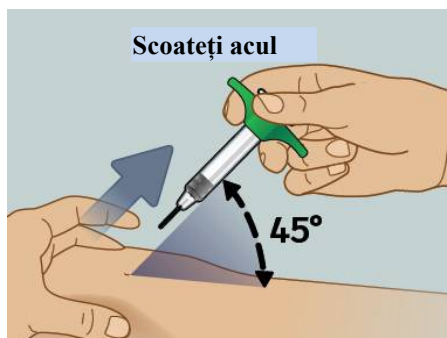
- Țineți seringă la un unghi de aproximativ 45 grade față de locul de administrare a injecției, apoi introduceți acul în piele cu o mișcare rapidă, lină.

### 9) Injectați medicamentul

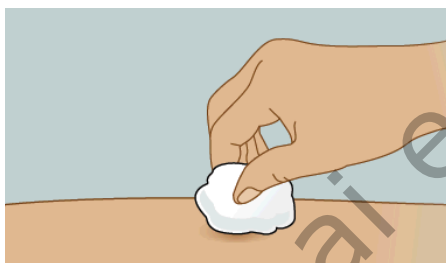


- Utilizând degetul mare, apăsați lent pistonul până când toată cantitatea de medicament din seringă a fost administrată. Pistonul trebuie să ajungă la capătul seringii.

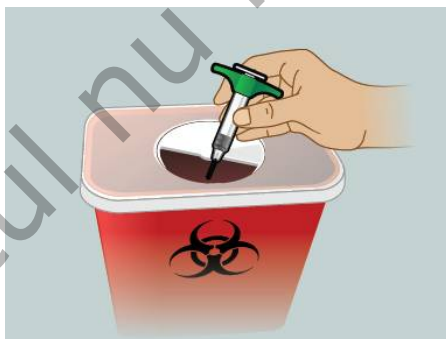
## 10) Scoateți acul din piele



- Scoateți acul din piele la același unghi la care l-ați introdus (unghi de 45 grade).
- Nu atingeți acul.
- Dacă este necesar, apăsați tamponul de vată sau tifonul pe locul de administrare a injecției, pentru a opri sângerarea.
- Nu frecați locul de administrare a injecției.



## 11) Aruncați seringă preumplută



- Aruncați seringă preumplută care conține Cyltezo într-un recipient pentru obiecte ascuțite.
- Nu reutilizați o seringă preumplută utilizată.
- Nu lăsați niciodată recipientul pentru obiecte ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.
- **NU** aruncați (eliminați) seringile preumplute pe calea reziduurilor menajere.

**Dacă ceva nu merge bine la administrarea injecției, nu utilizați altă seringă preumplută care conține Cyltezo. Apelați la profesionistul din domeniul sănătății.**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Cyltezo 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut Adalimumab

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

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card de avertizare al Pacientului care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza Cyltezo și în timpul tratamentului cu Cyltezo. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de avertizare al pacientului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

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

#### 1. Ce este Cyltezo și pentru ce se utilizează

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

Cyltezo este destinat tratamentului bolilor inflamatorii descrise mai jos:

- Poliartrită reumatoidă,
- Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară,
- Artrită asociată entezitei,
- Spondilită anchilozantă,
- Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- Artrită psoriazică,
- Psoriazis,
- Hidrosadenită supurativă,
- Boala Crohn,
- Colită ulcerativă și
- Uveită non-infecțioasă

Substanța activă din Cyltezo, adalimumabul, este un anticorp monoclonal. Anticorpul monoclonal este o proteină care se atașează de o țintă specifică.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ), prezentă în

concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii menționate mai sus. Atașându-se la TNF $\alpha$ , Cyltezo diminuează procesul de inflamație din aceste boli.

### Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adulți. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente modificatoare de boală, cum este metotrexatul. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Cyltezo în vederea tratării poliartritei reumatoide.

Cyltezo poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Cyltezo poate încetini leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătăți funcționarea fizică.

De obicei, Cyltezo se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexatul nu este adecvat, Cyltezo poate fi administrat în monoterapie.

### Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

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

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani și la copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. Este posibil ca pacienților să li administreze întâi alte medicamente modificatoare de boală, cum este metotrexatul. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Cyltezo în vederea tratării artritei reumatoide idiopatice juvenile, forma poliarticulară sau artritei asociate entezitei.

### Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt afecțiuni inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și al spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Cyltezo pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

### Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată psoriazisului.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. Cyltezo poate încetini deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și îmbunătăți funcționarea fizică.

### Psoriazis în plăci la adulți și copii

Psoriazisul în plăci este o boală inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce



la o producție crescută de celulele ale pielii.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. Cyltezo este utilizat de asemenea pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune, fie nu sunt recomandate.

#### Hidrosadenită supurativă la adulți și adolescenți

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

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul hidrosadenitei supurative la adulți și adolescenți cu vârsta începând de la 12 ani.

Cyltezo poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiți inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Cyltezo.

#### Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Adalimumabul se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la adulți și copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Cyltezo pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

#### Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative la adulți. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Cyltezo pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

#### Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Cyltezo acționează prin reducerea acestei inflamații.

Cyltezo se utilizează pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta începând de la 2 ani

Această inflamație poate determina o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual).

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cyltezo**

### **Nu utilizați Cyltezo**

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi „Atenționări și precauții”).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Cyltezo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### Reacție alergică

- Dacă aveți reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Cyltezo și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

#### Infecție

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulcerăție a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Cyltezo. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Cyltezo. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, incluzând tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii, alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imunitar slăbit) și sepsis (toxicitatea sângelui). În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Cyltezo.

#### Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Cyltezo. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe cardul dumneavoastră de avertizare. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

#### Călătorii/infecție recurentă

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

## Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți o infecție cu VHB activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. Cyltezo poate reactiva infecția cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea infecției cu VHB poate pune viața în pericol.

## Vârsta peste 65 ani

- Dacă aveți peste 65 ani și utilizați Cyltezo puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Cyltezo. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt febra, rănila, oboseala sau problemele dentare.

## Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să vi se efectueze intervenții chirurgicale sau dentare, spuneți medicului dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Cyltezo. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Cyltezo.

## Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează stratul izolant din jurul nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Cyltezo sau să continuați să fiți tratați cu Cyltezo. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar simptome cum sunt modificările de vedere, slăbiciunea mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

## Vaccin

- Anumite vaccinuri conțin forme slăbite, dar vii de bacterii sau virusuri care provoacă boli și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Cyltezo deoarece pot provoca infecții. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Se recomandă ca pacienților copii, dacă este posibil, să li se administreze toate vaccinările programate pentru vârsta lor înainte de a începe tratamentul cu Cyltezo. Dacă ați utilizat Cyltezo pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de până la aproximativ 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Cyltezo în timpul sarcinii, astfel aceștia pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

## Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Cyltezo, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Cyltezo.

## Febră, învinetire, sângerare sau paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care luptă contra infecțiilor sau ajută la oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, sau vânătași, sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

## Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu adalimumab sau cu alte blocante ale TNF $\alpha$ . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media de dezvoltare a limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă). Dacă utilizați Cyltezo poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu medicamentele azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Cyltezo.
- În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi zone de deteriorare a pielii sau dacă apar modificări ale semnelor sau zonelor de deteriorare existente în timpul tratamentului sau după acesta.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant al TNF $\alpha$ . Dacă aveți BPOC, sau fumați intensiv, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocante ale TNF $\alpha$  este adecvat pentru dumneavoastră.

## Sindrom asemănător lupusului

- În cazuri rare, tratamentul cu Cyltezo 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 Cyltezo.
- Nu administrați Cyltezo la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut de 40 mg dacă sunt recomandate alte doze decât cea de 40 mg.

## **Cyltezo împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicamente.

Cyltezo se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) corticosteroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luați Cyltezo împreună cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

## **Sarcina și alăptarea**

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Cyltezo.

- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Cyltezo poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit adalimumab.
- Cyltezo poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Cyltezo în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Cyltezo în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”).

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

### **Protecția acului seringii conține latex**

Partea interioară a capacului fără filet al seringii (protecția acului) conține cauciuc natural (latex). Acesta poate provoca reacții alergice severe la pacienții sensibili la latex.

### **Cyltezo conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doza de 0,8 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Cyltezo**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante**

Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab, administrată o dată la două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Cyltezo. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, Cyltezo poate fi administrat în monoterapie.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Cyltezo, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

### **Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară**

*Copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg*

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut de 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză

integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

*Copii, adolescenți și adulți cu vârsta începând de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult*

Doza de Cyltezo recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

*Copii și adolescenți cu vârsta începând de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg*

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut de 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

*Copii, adolescenți și adulți cu vârsta începând de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult*

Doza de Cyltezo recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis

La adulți doza uzuală pentru tratamentul psoriazisului, este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni după doza inițială. Trebuie să continuați injecțiile cu Cyltezo cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

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

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut de 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

*Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult*

Doza de Cyltezo recomandată este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu hidrosadenită supurativă

Doza uzuală pentru hidrosadenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub forma a patru injecții de 40 mg într-o zi sau a două injecții de 40 mg pe zi, în două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub forma a două injecții de 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidrosadenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de Cyltezo este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg o dată la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg o dată pe

săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

### Adulți cu boală Crohn

Doza uzuală pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) inițial, urmată apoi de 40 mg o dată la două săptămâni, începând cu două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un efect mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, în două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg o dată la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

### Copii și adolescenți cu boală Crohn

*Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg*

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut de 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

*Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult*

Doza uzuală este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) inițial urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub forma a patru injecții de 40 mg într-o zi sau a două injecții de 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate crește doza la 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

### Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza uzuală de Cyltezo este 160 mg (sub forma a patru injecții de 40 mg într-o zi sau a două injecții de 40 mg pe zi, în două zile consecutive) în Săptămâna 0 și 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) în Săptămâna 2 și după aceea de 40 mg o dată la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

### Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați Cyltezo atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării Cyltezo, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. Cyltezo poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

## Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta începând de la 2 ani

### *Copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani cu greutatea de mai mică de 30 kg*

Cyltezo este disponibil numai în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut de 40 mg. De aceea, nu este posibilă administrarea Cyltezo la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză integrală de 40 mg. Dacă este necesară o altă doză, trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab, care oferă o astfel de opțiune.

### *Copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult*

Doza uzuală de Cyltezo este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

## **Mod și cale de administrare**

Cyltezo se administrează prin injectare sub piele (prin injecție subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al Cyltezo sunt furnizate la pct. 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

## **Dacă utilizați mai mult Cyltezo decât trebuie**

Dacă vă administrați accidental Cyltezo mai des decât trebuie, contactați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist și explicați-i că ați utilizat mai mult. Purtați mereu la dumneavoastră cutia, chiar dacă este goală.

## **Dacă uitați să utilizați Cyltezo**

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

## **Dacă încetați să utilizați Cyltezo**

Decizia de a opri utilizarea Cyltezo trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după oprirea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la 4 luni sau mai mult după ultima injecție de Cyltezo.

**Solicitați urgent asistență medicală** dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- erupție severă pe piele, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;
- lipsă de aer la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.



**Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră**, dacă observați vreuna dintre următoarele manifestări:

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- tuse;
- zgomote în urechi;
- amorțeală;
- vedere dublă;
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febra persistentă, vânătăile, sângerările, paloarea.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de adalimumab.

**Foarte frecvente** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 persoane):

- reacții la locul injecției (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție cutanată;
- dureri la nivelul mușchilor.

**Frecvente** (pot să apară la până la 1 din 10 persoane):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și vezicule herpetice);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicăturile, înțepăturile sau amorțelile;
- migrenă;
- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale în partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamația ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij (senzație de învârtire a camerei);
- senzație că inima bate repede;
- hipertensiune arterială;
- roșeață;
- hematom (umflătură solidă cu sânge coagulat);
- tuse;
- astm;

- lipsă de aer;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (care include uscăciunea ochilor și a gurii);
- mâncărime;
- erupție pruriginoasă;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- căderea părului;
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (o acumulare de lichid în organism care provoacă umflarea țesutului afectat);
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării.

**Mai puțin frecvente** (pot să apară la până la 1 din 100 persoane):

- infecții oportuniste (care includ tuberculoza și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer;
- inclusiv cancer al sistemului limfatic (limfom) și melanom (un tip de cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma unei afecțiuni numite sarcooidă);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (deteriorarea nervilor);
- accident vascular cerebral;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina lipsă de aer sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și prezența unui cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină lipsa de aer (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică la nivel abdominal și al spatelui;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor

- organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

**Rare** (pot să apară la până la 1 din 1000 persoane):

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu inflamația nervilor optici până la ochi și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și al părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală;
- hepatită;
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- insuficiență hepatică.
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară).

Unele reacții adverse observate la adalimumab pot să nu fie însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

**Foarte frecvente** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 persoane):

- scădere a numărului de globule albe în sânge;
- scădere a numărului de globule roșii în sânge;
- creștere a grăsimilor în sânge;
- creștere a enzimelor hepatice.

**Frecvente** (pot să apară la până la 1 din 10 persoane):

- creștere a numărului de globule albe în sânge;
- scădere a numărului de trombocite în sânge;
- creștere a acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scădere a valorii calciului în sânge;
- scădere a valorii fosforului în sânge;
- creștere a zahărului în sânge;
- creștere a valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorilor potasiului în sânge.

**Mai puțin frecvente** (pot să apară la până la 1 persoană din 100):

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat).

**Rare** (pot să apară la până la 1 din 1000 persoane):

- scăderea numărului de globule albe, globule roșii și de trombocite în sânge;

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Cyltezo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

A se ține stiloul injector (pen) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți) stiloul injector (pen) preumplut Cyltezo poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 14 zile - asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, stiloul injector (pen) **trebuie să fie utilizat în termen de 14 zile sau aruncat**, chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată stiloul injector (pen) din frigider și data la care acesta trebuie aruncat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Cyltezo

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, trehaloză dihidrat, polisorbato 80 și apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Cyltezo și conținutul ambalajului

Cyltezo 40 mg soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut este disponibil sub forma a 0,8 ml de soluție sterilă limpede până la ușor opalescentă de adalimumab 40 mg.

Stiloul injector (pen) preumplut de Cyltezo este un stilou injector (pen) de culoare alb cu verde, cu un capac fără filet de culoare gri, pentru o singură utilizare, care conține o seringă din sticlă cu Cyltezo. Pe fiecare latură a stiloului injector (pen) există o fereastră prin care puteți vedea soluția de Cyltezo

din interiorul seringii.

Stiloul injector (pen) preumplut de Cyltezo este disponibil în ambalaje conținând 1, 2, 4 și 6 stilouri injectoare (pen) preumplute. Ambalajul cu 1 stilou injector (pen) preumplut conține și 2 tampoane cu alcool (1 de rezervă). La ambalajele cu 2, 4 și 6 stilouri injectoare (pen) preumplute, fiecare stilou injector (pen) preumplut este însoțit de 1 tampon cu alcool. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Cyltezo poate fi disponibil sub formă de seringă preumplută și/sau de stilou injector (pen) preumplut.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**Fabricantul**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Birkendorfer Strasse 65  
D-88397 Biberach an der Riss  
Germania

Medicamentul nu mai este autorizat

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

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.**

**Alte surse de informații**

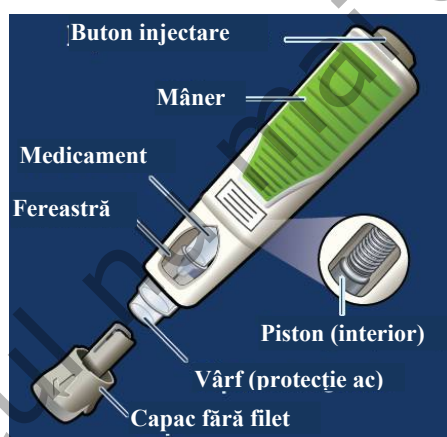
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instrucțiuni de utilizare

- Următoarele instrucțiuni explică modul în care să vă administrați o injecție subcutanată cu Cyltezo utilizând stiloul injector (pen) preumplut. Mai întâi citiți cu atenție toate instrucțiunile și apoi urmați-le pas cu pas.
- Veți fi instruit de medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist cu privire la tehnica autoinjectării.
- **NU** încercați să vă administrați singur injecția până ce nu sunteți sigur că înțelegeți cum să pregătiți și să administrați injecția.
- După instruirea adecvată, injecția poate fi administrată de dumneavoastră sau de altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați fiecare stilou injector (pen) preumplut numai pentru o singură injecție.
- A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

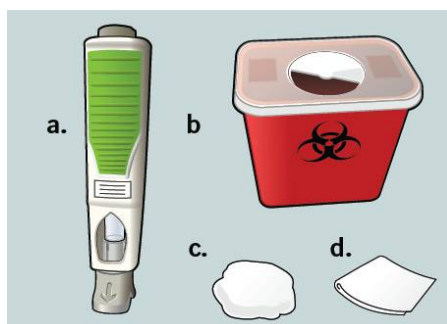
### Cyltezo stilou injector (pen).

Stilou injector (pen) care conține Cyltezo este un stilou injector (pen) preumplut pentru o singură utilizare care administrează o doză prestabilită de medicament.



- **NU** scoateți capacul fără filet decât imediat înainte de administrarea injecției (pasul 6).

### 1) Adunați materialele necesare



Adunați materialele pe o **suprafață curată, plană**:

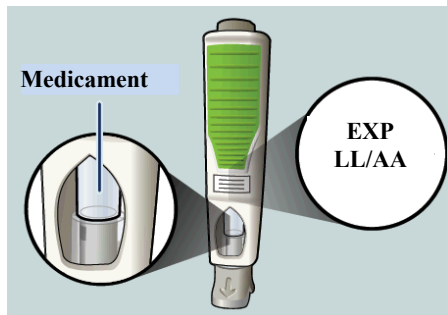
- a. Un stilou injector (pen) preumplut care conține Cyltezo, scos din frigider. **Așteptați 30 minute** pentru ca medicamentul să se încălzească. Injecția unui medicament rece poate cauza o senzație de disconfort.



- b. Recipient pentru obiecte ascuțite (neinclus în ambalaj)
- c. Tampon de vată sau tifon (neinclus în ambalaj)
- d. Tampon cu alcool

Dacă nu aveți toate materialele enumerate mai sus, contactați farmacistul înainte de a începe.

## 2) Inspectați stiloul injector (pen)



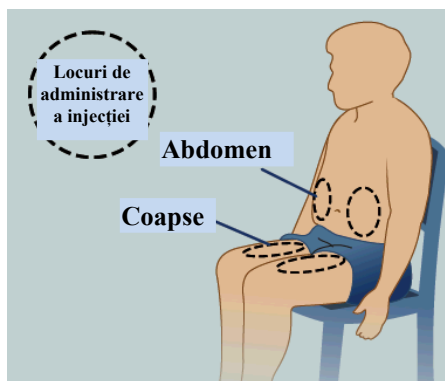
- Inspectați stiloul injector (pen) care conține Cyltezo, medicamentul și data de expirare.
- Este normal să vedeți una sau mai multe bule în medicament.
- **NU** utilizați Cyltezo stilou injector (pen) dacă:
  - Data de expirare înscrisă pe stiloul injector (pen) sau pe cutie este depășită
  - Medicamentul este tulbure, prezintă modificări de culoare, este congelat sau conține depuneri sau particule
  - Stiloul injector (pen) pare să fie crăpat, deteriorat sau să prezintă scurgeri
  - Stiloul injector (pen) a fost deja utilizat
  - Stiloul injector (pen) a fost scăpat pe jos
  - Stiloul injector (pen) a fost expus la lumină directă

## 3) Spălați-vă mâinile



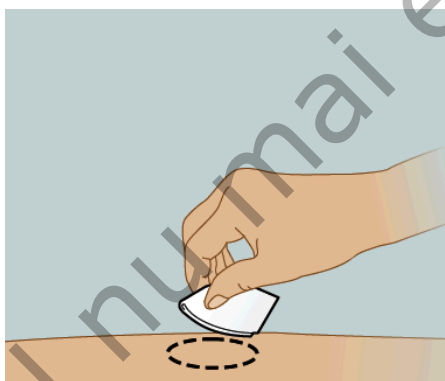
- Spălați-vă mâinile cu apă și săpun, apoi uscați-le complet.

#### 4) Alegeți locul de administrare a injecției



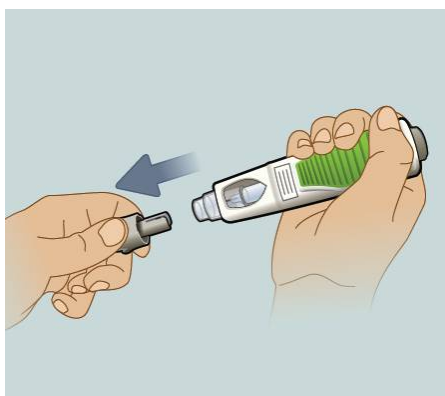
- Alegeți o zonă de pe **partea superioară a coapselor sau de pe abdomen/burtă** (la o distanță de cel puțin 5 centimetri de buric).
- De fiecare dată când administrați injecția, alegeți un loc diferit, la o distanță de cel puțin 2,5 centimetri de locul anterior.
- Nu alegeți zone sensibile, care prezintă vânătăi sau cicatrice.
- Nu administrați injecția prin îmbrăcăminte.

#### 5) Curățați locul de administrare a injecției



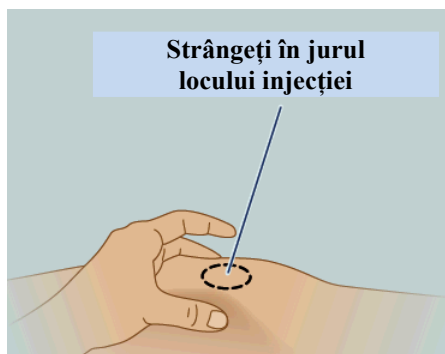
- Utilizați tamponul cu alcool pentru a curăța locul ales pentru administrarea injecției.
- Nu atingeți din nou zona respectivă înainte de a administra injecția.

#### 6) Scoateți capacul fără filet



- Scoateți capacul fără filet, trăgându-l în linie dreaptă de pe stiloul injector (pen). Nu răsuciți capacul fără filet. Răsucirea capacului fără filet poate deteriora acul.
- Aruncați capacul fără filet în recipientul pentru obiecte ascuțite.

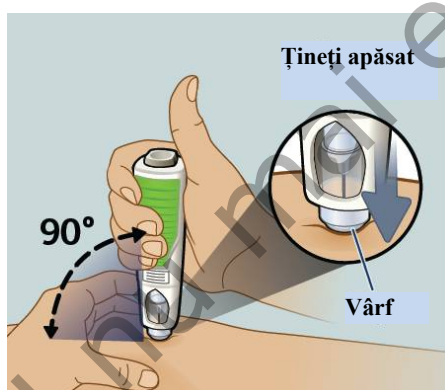
## 7) Strângeți pielea



- Strângeți delicat pielea în jurul locului de administrare a injecției, care a fost curățat, și țineți ferm. Veți administra injecția în această zonă de piele ridicată.
- Înainte de a administra injecția, citiți pașii 8 A-C pentru a învăța care este modul corect de administrare a dozei.

## 8) Înainte de a administra injecția, citiți pașii 8 A-C pentru a învăța care este modul corect de administrare a dozei.

### A. Pregătiți-vă să administrați doza



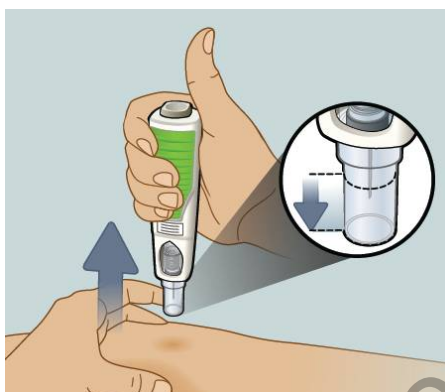
- Țineți stiloul injector (pen) vertical pe locul de administrare a injecției (la un unghi de 90 grade). Încercați să nu acoperiți fereastra cu mâna.
- Apăsați vârful ferm pe locul de administrare a injecției, pe care l-ați strâns cu degetele. Butonul de injectare se va debloca și va fi gata de utilizare.

### B. Administrați doza

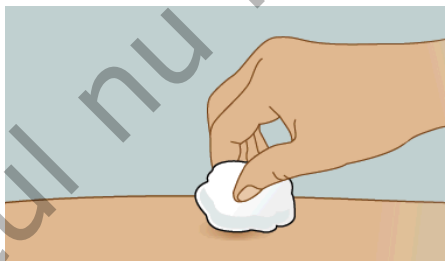


- Administrați **întreaga doză**:
  - Apăsați butonul de injecție o dată (ar trebui să auziți un „clic” care arată începerea administrării injecției) și țineți stiloul injector (pen) apăsat ferm pe piele în timp ce **numărați lent până la 10**.
  - Nu mișcați stiloul injector (pen) în timpul administrării injecției.
- Înainte de a scoate stiloul injector (pen) din piele, verificați că a fost administrată întreaga doză, asigurându-vă că pistonul (care se vede în fereastră) a ajuns în partea inferioară a stiloului injector (pen).

### C. Scoateți stiloul injector (pen)



- Ridicați stiloul injector (pen) din piele. Protecția acului de pe vârf se va deplasa automat în jos pentru a acoperi acul.
- Dacă este necesar, apăsați tamponul de vată sau tifonul pe locul de administrare a injecției, pentru a opri sângerarea.
- Nu frecați locul de administrare a injecției.



### 9) Aruncați stiloul injector (pen)



- Nu încercați să reutilizați un stilou injector (pen) care conține Cyltezo utilizat.
- Aruncați tot stiloul injector (pen) care conține Cyltezo într-un recipient pentru obiecte ascuțite.
- Nu lăsați niciodată recipientul pentru obiecte ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

**Dacă ceva nu merge bine la administrarea injecției, nu utilizați alt stilou injector (pen) care conține Cyltezo. Apelați la profesionistul din domeniul sănătății.**

Medicamentul nu mai este autorizat