

Medicamentul nu mai este autorizat

**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

Halimatoz 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Halimatoz 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută:

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

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut:

Fiecare 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 sau ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Halimatoz 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.

Halimatoz poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când

tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

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

### Artrită juvenilă idiopatică

#### *Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară*

Halimatoz 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. Halimatoz poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat (vezi pct. 5.1 pentru eficacitatea în monoterapie). Nu a fost studiată utilizarea adalimumab la pacienții cu vârsta sub 2 ani.

#### *Artrită asociată entezitei*

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

### Spondiloartrită axială

#### *Spondilită anchilozantă (SA)*

Halimatoz 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*

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

### Artrită psoriazică

Halimatoz 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 adalimumab reduce rata de progresie a afectării articulațiilor periferice (vezi pct. 5.1) și îmbunătățește activitatea fizică.

### Psoriazis

Halimatoz 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

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

### Hidradenită supurativă (HS)

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

### Boală Crohn

Halimatoz este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au răspuns la un tratament corespunzător și complet cu medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare; sau la pacienții care au intoleranță la acest tratament sau cărora le este contraindicat din motive medicale.

### Boală Crohn la copii

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

### Colita ulcerativă

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

### Uveită

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

### Uveită la copii și adolescenți

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

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

Tratamentul cu Halimatoz trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Halimatoz. Înainte de inițierea tratamentului cu Halimatoz, 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 Halimatoz trebuie să primească un card de avertizare al pacientului.

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

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

## Doze

### *Poliartrită reumatoidă*

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

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

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

### Întreruperea administrării

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

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

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

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

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

### *Psoriazis*

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

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

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

### *Hidradenită supurativă*

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

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

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

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

### *Boală Crohn*

La inițierea tratamentului, doza de Halimatoz recomandată pentru pacienții adulți cu boala Crohn moderată până la severă este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile 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 la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate. Ca, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Halimatoz și semnele și simptomele bolii au reapărut, Halimatoz se poate readministra. Experiența privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

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

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

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

### *Colită ulcerativă*

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

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

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

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

#### *Uveită*

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

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

#### Populații speciale

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei.

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

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

##### *Copii și adolescenți*

#### Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani

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

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

| <b>Greutate pacient</b> | <b>Doza</b>             |
|-------------------------|-------------------------|
| 10 kg până la < 30 kg   | 20 mg la două săptămâni |
| ≥ 30 kg                 | 40 mg la două săptămâni |

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

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

Artrită asociată entezitei

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Halimatoz. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Halimatoz, 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 Halimatoz, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.

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

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

#### Boala Crohn la copii și adolescenți

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

**Tabelul 4. Doza de Halimatoz la copii și adolescenți cu boala Crohn**

| Greutate pacient | Doza de inducție                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Doza de menținere începând cu săptămâna 4 |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| < 40 kg          | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg în săptămâna 0 și 20 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>80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2</li></ul> | 20 mg la două săptămâni                   |
| ≥ 40 kg          | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg în săptămâna 0 și 40 mg 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                   |

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

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

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

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

#### Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Halimatoz recomandată la pacienții copii și adolescenți cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (tabelul 5). Halimatoz 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 Halimatoz la pacienții copii și adolescenți cu uveită**

| <b>Greutate pacient</b> | <b>Doza</b>                                   |
|-------------------------|-----------------------------------------------|
| < 30 kg                 | 20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat |
| ≥ 30 kg                 | 40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat |

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

Pentru această indicație, utilizarea medicamentului Halimatoz 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 și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea adalimumab la copiii cu vârsta între 4 și 17 ani. Nu există date disponibile.

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

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

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

#### Mod de administrare

Halimatoz se administrează subcutanat.

Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Adalimumab este disponibil și în alte concentrații și sub alte forme de prezentare.

### **4.3 Contraindicații**

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

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

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Trasabilitate

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

### Infecții

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

Tratamentul cu Halimatoz 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 Halimatoz, trebuie luate în considerare riscul și beneficiile tratamentului în cazul pacienților care au fost expuși la tuberculoză și a pacienților care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte Infecții oportuniste*).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Halimatoz trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Halimatoz 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 Halimatoz la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

#### *Infecții grave*

S-au raportat infecții grave, inclusiv sepsis cauzat de infecții bacteriene, micobacteriene, infecții micotice 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 (ca de exemplu forma diseminată).

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

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Halimatoz 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 Halimatoz 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 Halimatoz la pacienții cu mai mulți factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum și la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

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

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

#### *Alte infecții oportuniste*

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

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

#### Reactivarea hepatitei B

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

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

#### Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF (factor de necroză tumorală), printre care și adalimumab, au fost asociați în situații rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici de boală

demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple și nevritei optice și de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Halimatoz trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecțiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Halimatoz. 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 Halimatoz, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariție.

### Reacții alergice

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

### Imunosupresie

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

### Afecțiuni maligne și limfoproliferative

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

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și tineri (cu vârsta de până la 22 ani) tratați cu antagoniști TNF (tratament inițiat la vârsta  $\leq 18$  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 TNF.

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

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

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

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

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

#### Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii adalimumab au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Halimatoz 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 Halimatoz trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

#### Vaccinări

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

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

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

#### Insuficiență cardiacă congestivă

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

## Reacții autoimune

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

## Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

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

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

## Chirurgie

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

## Ocluzie intestinală

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

## Vârstnici

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

## Copii și adolescenți

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

## Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,8 ml, în principal „fără sodiu”.

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

Adalimumab a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, precum și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când

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

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

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

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

##### Femei cu potențial fertil

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

##### 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. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% ÎI 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru obiectivele secundare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

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

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a  $TNF\alpha$ . 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 adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.



## Alăptarea

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

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

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

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

#### Copii și adolescenți

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

### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate (SOC), precum și de frecvență în tabelul 6 de mai jos: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității.

Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterisc (\*) dacă se găsesc informații suplimentare și în capitolele 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, infecții articulare |
|                                           | Mai puțin frecvente | Infecții neurologice (inclusiv meningită virală),<br>infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex),<br>infecții bacteriene,<br>infecții oculare, diverticulită <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

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

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe         | Frecvență           | Reacție adversă                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări ale sistemului nervos*                  | Foarte frecvente    | Cefalee                                                                                                                                     |
|                                                   | Frecvente           | Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară                                                                            |
|                                                   | Mai puțin frecvente | Accident vascular cerebral <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 | Embolism pulmonar <sup>1)</sup> , pneumonie interstițială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural <sup>1)</sup> |
|                                                   | Rare                | Fibroză pulmonară <sup>1)</sup>                                                                                                             |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe                | Frecvență                | Reacție adversă                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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         | Creșterea enzimelor hepatice serice                                                                                                                                                                                                           |
|                                                          | Mai puțin frecvente      | Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice                                                                                                                                                                   |
|                                                          | Rare                     | Hepatită, reactivare a hepatitei B <sup>1)</sup> , hepatită autoimună <sup>1)</sup>                                                                                                                                                           |
|                                                          | Cu frecvență necunoscută | Insuficiență hepatică <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                           |
| Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat           | Foarte frecvente         | Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)                                                                                                                                                                                      |
|                                                          | Frecvente                | Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) <sup>1)</sup> , urticarie, vânătăi (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         | Dureri musculo-scheletice                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                          | Frecvente                | Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)                                                                                                                                                                            |
|                                                          | Mai puțin frecvente      | Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic                                                                                                                                                                                                       |
|                                                          | Rare                     | Sindrom asemănător lupusului <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                    |

| <b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>                    | <b>Frecvență</b>    | <b>Reacție adversă</b>                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări renale și ale căilor urinare                              | Frecvente           | Insuficiență renală, hematurie                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                     | Mai puțin frecvente | Nicturie                                                                                                                                                                                                                              |
| Tulburări ale aparatului genital și sânelui                         | Mai puțin frecvente | Tulburări de erecție                                                                                                                                                                                                                  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*           | Foarte frecvente    | Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)                                                                                                                                                                     |
|                                                                     | Frecvente           | Dureri la nivelul toracelui, edem, febră <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                |
|                                                                     | Mai puțin frecvente | Infecție                                                                                                                                                                                                                              |
| Investigații diagnostice*                                           | Frecvente           | Tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Frecvente           | Tulburări ale vindecării                                                                                                                                                                                                              |

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

\*\* inclusiv studii deschise extinse

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

#### Hidradenită supurativă

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

#### 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 adalimumab.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Reacții la locul injectării*

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

##### *Infecții*

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

continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecțiilor.

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

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

#### *Afecțiuni maligne și limfoproliferative*

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienți. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. 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, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip non-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani pacienți dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95%), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95%) și de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95%) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani pacienți dintre pacienții grupului control.

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

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

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

## *Autoanticorpi*

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

## *Tulburări hepato-biliare*

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

### **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

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

#### Mecanism de acțiune

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

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

#### Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu adalimumab, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor 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 hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamației la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNF $\alpha$ . La pacienții tratați cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale

vindecării mucoasei.

## Eficacitate și siguranță clinică

### *Poliartrită reumatoidă*

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

În Studiul PR I au fost evaluați 271 pacienți, cu vârsta  $\geq 18$  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 săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta  $\geq 18$  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 două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificator de boală.

În Studiul PR III au fost evaluați 619 pacienți cu vârsta  $\geq 18$  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 săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg/MTX din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta  $\geq 18$  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 pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

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

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

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

### Răspuns ACR

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

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

| răspuns | 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             | adalimumab <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 din două în două săptămâni

<sup>c</sup> MTX=metotrexat

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

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

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

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi Tabelul 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<br>p <sup>a</sup> | valoare<br>p <sup>b</sup> | valoare<br>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 monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

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

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

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

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

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

#### Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienții tratați cu adalimumab au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat și a componentelor sale, a scorului de

eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat (vezi tabelul 9).

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

**Tabelul 9**  
**modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III**

|                       | placebo/<br>MTX <sup>a</sup> | adalimumab/MTX<br>40 mg din două în<br>două săptămâni | placebo/MTX-<br>adalimumab/MTX<br>(Interval <sup>b</sup> de<br>siguranță 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              |
| 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, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi tabelul 10).

**Tabelul 10**  
**modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V**

|                     | MTX<br>n=257<br>(95% interval<br>de siguranță) | adalimumab<br>n=274<br>(95% interval<br>de siguranță) | adalimumab/<br>MTX<br>n=268<br>(95% interval<br>de siguranță) | valoare<br>p <sup>a</sup> | valoare<br>p <sup>b</sup> | valoare<br>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 monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

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

<sup>c</sup> valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie

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

cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% și respectiv 33,5%,  $p < 0,001$ ) și grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7%,  $p < 0,002$  și respectiv 44,5%,  $p < 0,001$ ).

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

#### Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

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

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

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

#### *Artrită juvenilă idiopatică (AJI)*

##### Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AIJp)

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

##### *AIJp I*

Au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării adalimumab într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4–17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preinclusiune 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, la două săptămâni timp, de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doza minimă, mediană și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 11.

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

| grup de vârstă | număr de pacienți la faza inițială<br>n (%) | Doza minimă, mediană și<br>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).

**Tabelul 12**  
**răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară**

|                                                                            |                            |                            |                        |                            |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| stadiu                                                                     | MTX                        |                            | fără MTX               |                            |
| fază                                                                       |                            |                            |                        |                            |
| OL-LI 16 săptămâni                                                         |                            |                            |                        |                            |
| răspuns ACR 30<br>pediatric (n/N)                                          | 94,1% (80/85)              |                            | 74,4% (64/86)          |                            |
| rezultatele eficacității                                                   |                            |                            |                        |                            |
| dublu orb 32<br>săptămâni                                                  | adalimumab/MTX<br>(N = 38) | Placebo/MTX<br>(N = 37)    | adalimumab<br>(N = 30) | Placebo<br>(N = 28)        |
| reactivarea bolii la<br>sfârșitul celor 32<br>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 median până la<br>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 Halimatoz în asociere cu MTX și utilizarea Halimatoz în monoterapie la pacienții pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

## AIJp II

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

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

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

#### Artrită asociată entezitei

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

#### Spondiloartrită axială

#### Spondilită anchilozantă (SA)

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

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



**Tabelul 13**  
**rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat-studiul I**  
**reducerea semnelor și simptomelor**

| <b>răspuns</b>         | <b>placebo<br/>N=107</b> | <b>adalimumab<br/>N=208</b> |
|------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 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, placebo-controlat la 82 pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă.

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

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

#### Studiul I nr-axSpA

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

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

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

| <b>dublu-orb<br/>răspuns în săptămâna 12</b>                      | <b>placebo<br/>N=94</b> | <b>adalimumab<br/>N=91</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 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> RMN articulații<br>sacroiliace <sup>d,i</sup> | -0,6                    | -3,2**                     |
| SPARCC RMN Coloană vertebrală <sup>d,j</sup>                      | -0,2                    | -1,8**                     |

<sup>a</sup> evaluare conform Societății Internaționale de Spondiloză

<sup>b</sup> index 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 mare (mg/L)

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

<sup>h</sup> Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloză 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 RMN atât la articulațiile sacroiliace cât și la coloana vertebrală, a fost menținută la pacienții tratați cu adalimumab până la săptămâna 156 și respectiv săptămâna 104.

#### Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

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

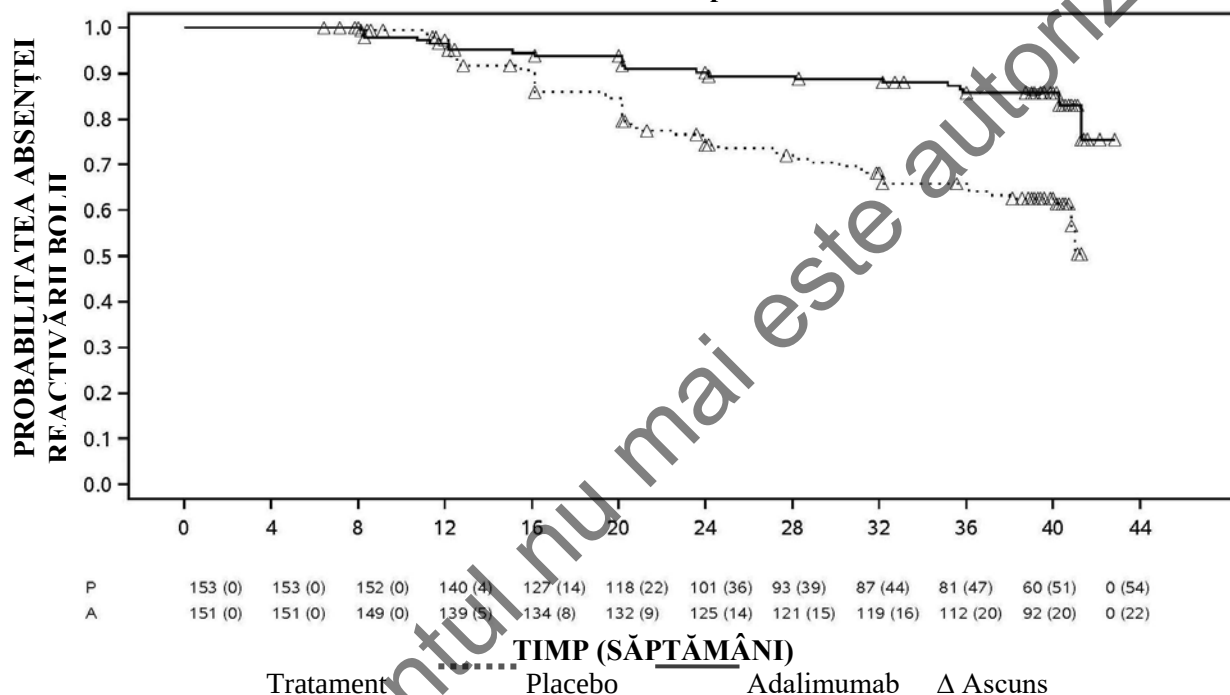
#### Studiul II nr-axSpA

În perioada deschisă a Studiului II nr-axSpA, au fost înrolați 673 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu inițial al activității bolii [BASDAI] a fost de 7,0) care au avut un răspuns inadecvat la  $\geq 2$  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**

| <b>Dublu-orb<br/>Răspuns în Săptămâna 68</b> | <b>Placebo<br/>N=153</b> | <b>Adalimumab<br/>N=152</b> |
|----------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 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 Spondilartită

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

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

**Tabelul 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

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

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

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

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

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

### *Psoriazis*

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienții adulți cu plăci cronice de psoriazis (cu interesare a BSA (Aria de suprafață corporală)  $\geq 10\%$  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 la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au atins cel puțin un PASI 75 (scorul PASI îmbunătățit cu cel puțin 75% față de valoarea inițială), au intrat în Perioada B și au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienții care au menținut un răspuns  $\geq$ PASI 75 în săptămâna 33 și au fost inițial randomizați cu tratament activ în perioada A, au fost re-randomizați în perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 18,9 și scorul inițial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluși 53% din subiecți), la „sever”(41%) și la „foarte sever” (6%).

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

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

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

**Tabelul 17**  
**studiul I (REVEAL) psoriazis – rezultatele privind**  
**eficacitatea în săptămâna 16**

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

<sup>a</sup> procentul pacienților care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab versus placebo

**Tabelul 18**  
**studiul II (CHAMPION) psoriazis - rezultatele privind**  
**eficacitatea în săptămâna 16**

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

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab versus placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab versus metotrexat

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab versus placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab versus metotrexat

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

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

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 pacienți care au răspuns la tratament în mod constant, au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului inițial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5% (218/285) dintre pacienții care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „ușor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1% [123/178] dintre pacienții a căror simptomatologie a recidivat și respectiv 88,8% [95/107] dintre pacienții a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranței similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului. A fost demonstrată prin DLQI (Indice Dermatologic privind Calitatea Vieții) o îmbunătățire semnificativă în săptămâna 16 față de faza inițială, comparativ cu placebo (Studiul I și II) și cu MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătățirea scorurilor componentelor fizice și mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparație cu placebo.

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

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

În Studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi tabelul 19). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată ( $BSA \geq 10\%$  (60% dintre pacienți) și  $BSA < 10\%$  și  $\geq 5\%$  (40% dintre pacienți)).

**Tabelul 19**  
**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 40 mg<br>la două 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<br>îmbunătățire ≥2 unități (%) | 2,9                                 | 29,7 <sup>a</sup>                                    | 6,9                                 | 48,9 <sup>a</sup>                                    | 61,3                                          |
| modificare procentuală a<br>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 adalimumab a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau > 20% interesare a suprafeței corporale (BSA) sau > 10% interesare BSA cu leziuni foarte groase, sau PASI ≥ 20, sau PASI ≥ 10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic și helioterapie sau fototerapie.

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

**Tabelul 20:**  
**rezultate privind eficacitatea 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<br>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 (adică o agravare a PGA cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9% (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6% (10 din 19 subiecți).



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

#### *Hidradenită supurativă*

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

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

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

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

#### Răspuns clinic

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

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu adalimumab 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<br>40 mg<br>săptămânal | placebo               | adalimumab<br>40 mg<br>săptămânal |
| răspuns clinic în hidradenita 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

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

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

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg pe săptămână în săptămâna 12, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat adalimumab săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi tabelul 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<br>(întrerupere<br>tratament)<br>N = 73 | adalimumab<br>40 mg o dată la<br>două săptămâni<br>N = 70 | adalimumab<br>40 mg<br>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% și în săptămâna 96 a fost 65,1%. Nu s-au înregistrat rezultate noi privind siguranța în timpul tratamentului cu o durată mai mare, cu adalimumab 40 mg săptămânal timp de 96 săptămâni.

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

#### *Hidradenită supurativă la adolescenți*

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

Inducerea remisiei și ratele răspunsului din studiile BC I și BC II sunt prezentate în tabelul 23.

**Tabelul 23**  
**inducerea remisiei clinice și răspunsului**  
**(procentul pacienților)**

|                         | <b>studiul BC I: pacienți care nu au primit infliximab</b> |                                           |                                            | <b>studiul BC II: pacienți care au primit anterior infliximab</b> |                                             |
|-------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                         | <b>Placebo<br/>N = 74</b>                                  | <b>adalimumab<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>adalimumab<br/>160/80 mg<br/>N = 76</b> | <b>Placebo<br/>N = 166</b>                                        | <b>adalimumab<br/>160/80 mg<br/>N = 159</b> |
| săptămâna 4             |                                                            |                                           |                                            |                                                                   |                                             |
| remisie clinică         | 12%                                                        | 24%                                       | 36%*                                       | 7%                                                                | 21%*                                        |
| răspuns clinic (CR-100) | 24%                                                        | 37%                                       | 49%**                                      | 25%                                                               | 38%**                                       |

toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor adalimumab versus placebo

\* p<0,001

\*\* p<0,01

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

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în tabelul 24. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF. În săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări cauzate de boală și a numărului de intervenții chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

**Tabelul 24**  
**menținerea remisiei clinice și răspunsul**  
**(procentul pacienților)**

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

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

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

<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*

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

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

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală la timpul respectiv, să le fie administrată fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, după este prezentat în Tabelul 25.

**Tabel 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 cu cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în tabelul 26. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în tabelul 27.

**Tabelul 26**  
**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<br/>20/10 mg la două<br/>săptămâni<br/>N = 95</b> | <b>valoare<br/>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 versus doza redusă.

**Tabelul 27**  
**studiul BC la copii întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor  
imunomodulatoare și remisia fistulei**

|                                                                     | <b>doza standard<br/>40/20 mg la<br/>două săptămâni</b> | <b>doză redusă 20/10<br/>mg la două<br/>săptămâni</b> | <b>valoare p<sup>1</sup></b> |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>întreruperea corticosteroizilor</b>                              | <b>N = 33</b>                                           | <b>N = 38</b>                                         |                              |
| săptămâna 26                                                        | 84,8%                                                   | 65,8%                                                 | 0,066                        |
| săptămâna 52                                                        | 69,7%                                                   | 60,5%                                                 | 0,420                        |
| <b>întreruperea medicamentelor<br/>imunomodulatoare<sup>2</sup></b> | <b>N = 60</b>                                           | <b>N = 57</b>                                         |                              |
| săptămâna 52                                                        | 30,0%                                                   | 29,8%                                                 | 0,983                        |
| <b>remisia fistulei<sup>3</sup></b>                                 | <b>N = 15</b>                                           | <b>N = 21</b>                                         |                              |
| săptămâna 26                                                        | 46,7%                                                   | 38,1%                                                 | 0,608                        |
| săptămâna 52                                                        | 40%                                                     | 23,8%                                                 | 0,303                        |

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

<sup>2</sup> tratamentul cu medicamente imunosupresante a putut fi întrerupt numai 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 TNF, li s-a administrat fie placebo în săptămânile 0 și 2, o doză adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2, fie o doză adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. După săptămâna 2, pacienții din ambele brațe cu adalimumab au utilizat 40 mg o dată la două săptămâni. Remisia clinică (definită ca scor Mayo  $\leq 2$ , 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% versus 9% respectiv,  $p=0,031$ ) și studiul UC-II (17% versus 9% respectiv,  $p = 0,019$ ), pacienții cărora li s-a administrat la inițiere adalimumab 160/80 mg au obținut remisie clinică versus placebo în săptămâna 8 într-un procent mai mare semnificativ statistic. În studiul UC-II, numărul pacienților care au utilizat tratament cu adalimumab 21/41 (51%) și care erau în remisie în săptămâna 8, au fost în remisie și în săptămâna 52.

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

**Tabel 28**  
**răspuns, remisie și vindecarea mucoasei în studiul UC-II**  
**(procentul pacienților)**

|                                                          | placebo          | adalimumab<br>40 mg la două<br>săptămâni |
|----------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|
| săptămâna 52                                             | <b>N = 246</b>   | <b>N = 248</b>                           |
| răspuns clinic                                           | 18 %             | 30 %*                                    |
| remisie clinică                                          | 9 %              | 17 %*                                    |
| vindecarea mucoasei                                      | 15 %             | 25 %*                                    |
| remisie fără steroizi pentru $\geq 90$ zile <sup>a</sup> | 6 %              | 13 %*                                    |
|                                                          | <b>(N = 140)</b> | <b>(N = 150)</b>                         |
| 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 adalimumab versus perechilor de comparație placebo

\*\*  $p < 0,001$  pentru adalimumab versus perechilor de comparație 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 deschis extins pe termen lung (UC III). După 3 ani de tratament cu adalimumab, 75% (301/402) au continuat să fie în remisie clinică conform scorului parțial Mayo.

### Rata spitalizării

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

### Calitatea vieții

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

### Uveită

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

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

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

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

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

### Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi tabelul 29). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumab asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi fig. 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 median<br>până la eșec<br>(luni) | IR <sup>a</sup> | IC 95%<br>pentru<br>IR <sup>a</sup> | valoare<br><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                            |

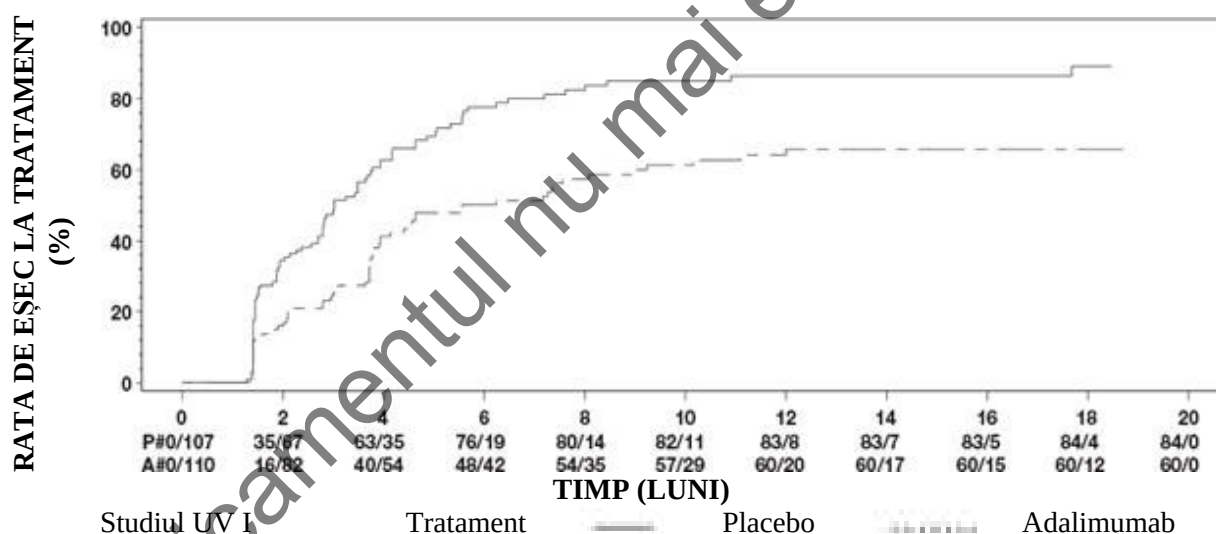
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

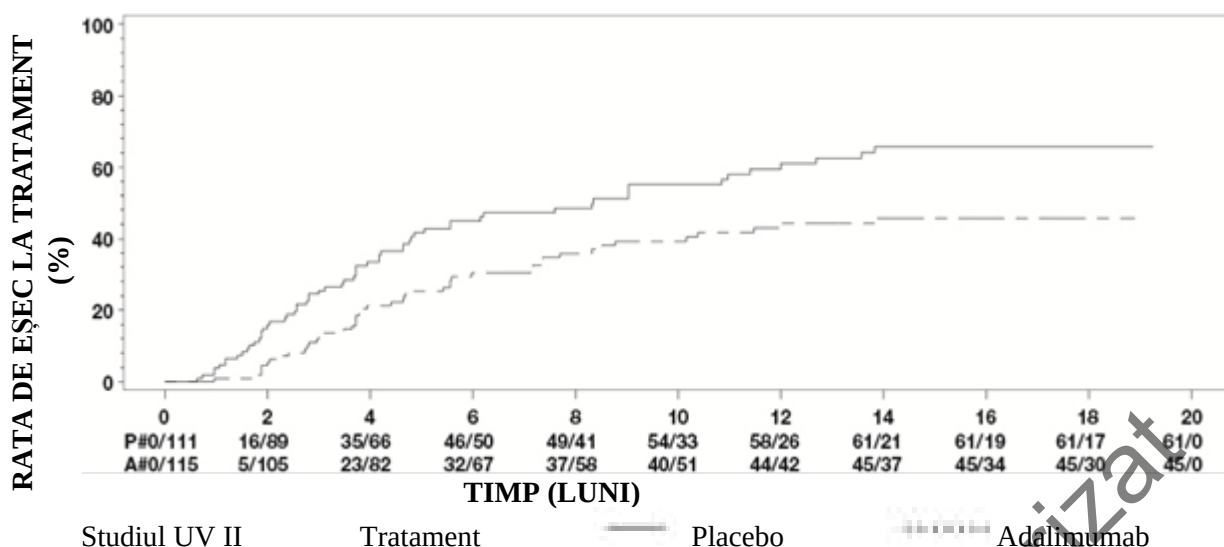
<sup>a</sup> IR (indice de risc) pentru adalimumab comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporțională a riscului, având ca factor tratamentul

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

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

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





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

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

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

### Calitatea vieții

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

### Uveită la copii și adolescenți

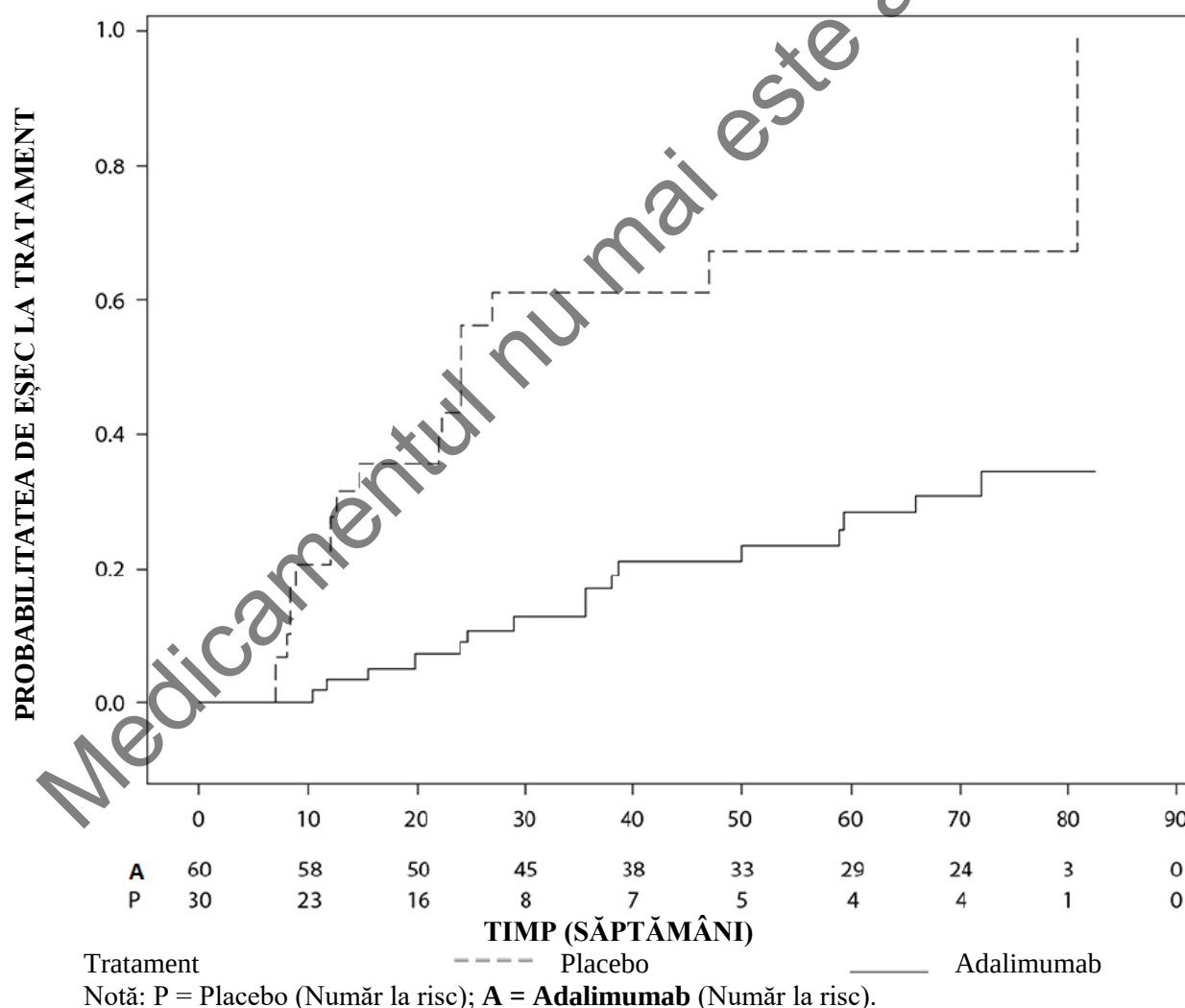
Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la  $< 18$  ani cu AJI asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. 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 neameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

### Răspuns clinic

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

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



### Imunogenitate

Este posibil ca în timpul tratamentului cu adalimumab să se dezvolte anticorpi anti-adalimumab. Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab

și apariția evenimentelor adverse.

### Copii și adolescenți

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție și distribuție

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

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

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

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

După administrarea a 24 mg/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 adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de 11,8 ± 4,3 µg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

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 ± DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

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

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

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

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

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

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

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

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

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii și adolescenți, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și adolescenți 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  $\mu\text{g/ml}$  (ÎI 95%: 16  $\mu\text{g/ml}$ ).

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

#### Eliminare

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

#### Insuficiență hepatică sau renală

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

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

Datele non-clinice din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate, nu au evidențiat nici un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării 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 leziuni ale feților datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate și nici o evaluare standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid adipic  
Acid citric monohidrat  
Clorură de sodiu  
Manitol  
Polisorbat 80  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH)  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH)  
Apă pentru preparate injectabile

## 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## 6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra seringă preumplută sau penul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină. A nu se agita.

Seringa preumplută sau penul preumplut Halimatoz se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o perioadă de până la 21 zile. Seringa preumplută sau penul preumplut trebuie protejate de lumină și aruncate dacă nu se utilizează în perioada de 21 zile.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

### Halimatoz 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută de unică folosință

Halimatoz este furnizat în seringă de unică folosință din sticlă de tip I transparentă cu dop din cauciuc și un ac din oțel inoxidabil cu apărătoare pentru ac automată cu flanșă pentru deget, capac pentru ac și piston din plastic, conținând 0,4 ml de soluție.

Cutie cu 2 seringi preumplute într-un blister

### Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută de unică folosință

Halimatoz este furnizat în seringă de unică folosință din sticlă de tip I transparentă cu dop din cauciuc și un ac din oțel inoxidabil cu apărătoare pentru ac automată cu flanșă pentru deget, capac pentru ac și piston din plastic, conținând 0,8 ml de soluție.

Cutii cu 1 și 2 seringi preumplute într-un blister

Ambalaj multiplu conținând 6 (3 cutii a câte 2) seringi preumplute într-un blister

### Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut de unică folosință SensoReady

Halimatoz este furnizat în seringă preumplută de unică folosință asamblată într-un pen de formă triunghiulară cu fereastră transparentă și etichetă (pen SensoReady®). Seringa din interiorul penului este alcătuită din sticlă de tip I cu un ac din oțel inoxidabil și un capac interior pentru ac din cauciuc și dop de cauciuc, conținând 0,8 ml de soluție.

Cutii cu 1 și 2 penuri preumplute

Ambalaj multiplu conținând 6 (3 cutii a câte 2) penuri preumplute

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

## 6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor

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

Instrucțiunile complete pentru utilizare sunt prezentate în prospect, pct. 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Halimatoz 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac  
EU/1/18/1288/007

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac  
EU/1/18/1288/001  
EU/1/18/1288/002  
EU/1/18/1288/003

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut  
EU/1/18/1288/004  
EU/1/18/1288/005  
EU/1/18/1288/006

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 iulie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <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

Catalent Biologics  
1300 S. Patterson Drive  
Bloomington  
Indiana  
47403  
STATELE UNITE

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
AUSTRIA

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
AUSTRIA

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

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

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

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

Cerințele pentru depunerea RPA 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 acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

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

**Cardurile de avertizare ale pacienților** conțin următoarele elemente cheie:

- faptul că tratamentul cu Halimatoz poate spori riscurile potențiale de:
  - o infecții, inclusiv tuberculoza,
  - o cancer,
  - o tulburări ale sistemului nervos,
  - o vaccinare;

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

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

Medicamentul nu mai este autorizat

#### **A. ETICHETAREA**

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

Halimatoz 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
adalimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid adipic, acid citric monohidrat, clorură de sodiu, manitol, polisorbit 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

soluție injectabilă

2 seringi preumplute

**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 ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**

A nu se agita.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în ambalajul original 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 PIATĂ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Austria

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

EU/1/18/1288/007 2 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Halimatoz 20 mg

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

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

**TEXT BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Halimatoz 20 mg  
injecție  
adalimumab

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

SANDOZ a Novartis Division

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

SC  
20 mg / 0,4 ml



|                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE MICI<br/>ETICHETĂ SERINGĂ</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE<br/>ADMINISTRARE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

Halimatoz 20 mg injecție  
adalimumab  
SC

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. MODUL DE ADMINISTRARE</b> |
|---------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DE EXPIRARE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                               |
|-------------------------------|
| <b>4. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|-------------------------------|

Lot

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>6. ALTE INFORMAȚII</b> |
|---------------------------|

Medicamentul nu mai este autorizat

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

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
adalimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid adipic, acid citric monohidrat, clorură de sodiu, manitol, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

soluție injectabilă

1 seringă preumplută

2 seringi preumplute

**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 ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**

A nu se agita.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

A se păstra seringile preumplute în ambalajul original 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 PIATĂ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Austria

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

EU/1/18/1288/001 1 seringă preumplută

EU/1/18/1288/002 2 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Halimatoz 40 mg

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

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE CU AMBALAJ MULTIPLU (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
adalimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid adipic, acid citric monohidrat, clorură de sodiu, manitol, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

soluție injectabilă

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

**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 ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**

A nu se agita

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în ambalajul original 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Austria

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

EU/1/18/1288/003 6 seringi preumplute (3 cutii cu câte 2)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Halimatoz 40 mg

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

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERIOARĂ CU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
adalimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid adipic, acid citric monohidrat, clorură de sodiu, manitol, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

soluție injectabilă

2 seringi preumplute

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

**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 ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**

A nu se agita.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în ambalajul original 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Austria

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

EU/1/18/1288/003 6 seringi preumplute (3 cutii cu câte 2)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Halimatoz 40 mg

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

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

**TEXT BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Halimatoz 40 mg / 0,8 ml  
injecție  
adalimumab

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

SANDOZ a Novartis Division

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

SC



|                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE MICI<br/>ETICHETĂ SERINGĂ</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE<br/>ADMINISTRARE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

Halimatoz 40 mg injecție  
adalimumab  
SC

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. MODUL DE ADMINISTRARE</b> |
|---------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DE EXPIRARE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                               |
|-------------------------------|
| <b>4. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|-------------------------------|

Lot

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>6. ALTE INFORMAȚII</b> |
|---------------------------|

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

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut  
adalimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid adipic, acid citric monohidrat, clorură de sodiu, manitol, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

soluție injectabilă

1 pen preumplut (SensoReady)

2 penuri preumplute (SensoReady)

**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 ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**

A nu se agita.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra penul preumplut în ambalajul extern pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra penurile preumplute în ambalajul extern 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 PIATĂ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Austria

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

EU/1/18/1288/004 1 pen preumplut

EU/1/18/1288/005 2 penuri preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Halimatoz 40 mg

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

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE CU AMBALAJ MULTIPLU (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut  
adalimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Un pen preumplut a 0,8 ml conține adalimumab 40 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid adipic, acid citric monohidrat, clorură de sodiu, manitol, polisorbit 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 6 (3 cutii a câte 2) penuri preumplute (SensoReady)

**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 ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**

A nu se agita.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra penurile preumplute în ambalajul extern 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Austria

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

EU/1/18/1288/006 6 penuri preumplute (3 cutii a câte 2)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Halimatoz 40 mg

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

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERIOARĂ CU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut  
adalimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Un pen preumplut a 0,8 ml conține adalimumab 40 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid adipic, acid citric monohidrat, clorură de sodiu, manitol, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

soluție injectabilă

2 penuri preumplute (SensoReady)

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

**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 ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**

A nu se agita

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra penurile preumplute în ambalajul extern 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Austria

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

EU/1/18/1288/006 6 penuri preumplute (3 cutii a câte 2)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Halimatoz 40 mg

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

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE MICI<br/>ETICHETĂ PEN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE<br/>ADMINISTRARE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

Halimatoz 40 mg / 0,8 ml  
injecție  
adalimumab  
SC

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. MODUL DE ADMINISTRARE</b> |
|---------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DE EXPIRARE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                               |
|-------------------------------|
| <b>4. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|-------------------------------|

Lot

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>6. ALTE INFORMAȚII</b> |
|---------------------------|



Medicamentul nu mai este autorizat

#### **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Halimatoz 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută adalimumab

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

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca copilul dumneavoastră să înceapă să utilizeze acest medicament deoarece conține informații importante.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un card de avertizare al pacientului care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte ca copilul dumneavoastră să înceapă să utilizeze Halimatoz și în timpul tratamentului cu Halimatoz. Păstrați asupra dumneavoastră sau copilului dumneavoastră acest card de avertizare al pacientului în timpul tratamentului și timp de 4 luni după ultima injecție cu Halimatoz administrată copilului dumneavoastră.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca cele ale copilului dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

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

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

Halimatoz conține substanța activă adalimumab, medicament care acționează asupra sistemului imun (de apărare) al organismului dumneavoastră.

Halimatoz este utilizat pentru a trata bolile inflamatorii descrise mai jos:

- artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară,
- artrita asociată entezitei,
- psoriazis în plăci la copii și adolescenți,
- boală Crohn la copii,
- uveită non-infecțioasă la copii și adolescenți.

Substanța activă din Halimatoz, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpul monoclonal sunt proteine care se leagă de o țintă specifică în organism.

Ținta adalimumab este o altă proteină denumită factor de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ), care este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de TNF $\alpha$ , Halimatoz blochează acțiunea acestuia și scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

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

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

Halimatoz este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani și artritei asociată entezitei la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil să se administreze mai întâi pacienților alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Halimatoz în vederea tratării artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară sau artritei asociată entezitei.

### Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

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

### Boală Crohn la copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Halimatoz este indicat în tratamentul bolii Crohn moderată până la severă la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani. Copilului dumneavoastră i se pot administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, copilului dumneavoastră i se va administra Halimatoz pentru a reduce semnele și simptomele bolii sale.

### Uveită non-infecțioasă la copii și adolescenți

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Inflamația duce la o scădere a vederii și/sau la prezența flotoarelor în ochi (puncte negre sau linii fine care se deplasează în câmpul vizual). Halimatoz acționează prin reducerea acestei inflamații.

Halimatoz se utilizează pentru tratamentul uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani. Copilului dumneavoastră i se pot administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, copilului dumneavoastră i se va administra Halimatoz pentru a reduce semnele și simptomele bolii sale.

## **2. Ce trebuie să știți înainte ca copilul dumneavoastră să utilizeze Halimatoz**

### **Nu utilizați Halimatoz**

- dacă copilul dumneavoastră este alergic (hipersensibil) la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă copilul dumneavoastră are o infecție severă, inclusiv tuberculoză, sepsis (infecție în sânge) sau alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imun slăbit). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră prezintă simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare (vezi „Atenționări și precauții”).
- dacă copilul dumneavoastră are insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă copilul dumneavoastră a suferit sau suferă de o afecțiune cardiacă gravă (vezi „Atenționări și precauții”).

### **Atenționări și precauții**

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

#### Reacții alergice

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

#### Infecții

- Dacă copilul dumneavoastră are o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Halimatoz. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Copilul dumneavoastră poate face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Halimatoz. Dacă funcția plămânilor copilului dumneavoastră este diminuată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte organisme infecțioase neobișnuite și sepsis (infecție în sânge).
- În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră prezintă simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea temporară a tratamentului cu Halimatoz.

#### Tuberculoză (TB)

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

#### Călătorii/infecții recurente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră a locuit sau a călătorit în zone în care infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidoză sau blastomicoză, sunt frecvente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

## Virusul hepatitei B

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

## Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă copilul dumneavoastră este programat să efectueze intervenții chirurgicale sau dentare, spuneți medicului dumneavoastră că acesta este sub tratament cu Halimatoz. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea temporară a tratamentului cu Halimatoz.

## Boală demielinizantă

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

## Vaccinuri

- Anumite vaccinuri conțin forme vii dar inactivate de bacterii sau virusuri care cauzează boli și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Halimatoz în cazul în care determină infecții. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a administra orice vaccin copilului dumneavoastră. Anterior începerii tratamentului cu Halimatoz, se recomandă ca pacienților copii, dacă este posibil, să li se administreze toate vaccinările programate pentru vârsta lor. Dacă copilul dumneavoastră utilizează Halimatoz pe perioada sarcinii, copilul său poate avea un risc crescut de infecții timp de circa cinci luni de la ultima doză de Halimatoz pe care a utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului său sau altui profesionist din domeniul sănătății că copilul dumneavoastră a utilizat Halimatoz în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul său un vaccin.

## Insuficiență cardiacă

- Este important să îi comunicați medicului dacă copilul dumneavoastră a suferit sau suferă de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă copilul dumneavoastră are insuficiență cardiacă ușoară și este tratat cu Halimatoz, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Dacă copilul dumneavoastră prezintă simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

## Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

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

## Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu adalimumab sau cu alți blocanți ai TNF $\alpha$ . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea

timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului și a leucemiei (forme de cancer care afectează celulele sanguine și măduva osoasă). Dacă copilul dumneavoastră utilizează Halimatoz, 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 azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră utilizează azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Halimatoz.

- 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 piele afectată sau dacă apar modificări ale zonelor de deteriorare existente în timpul tratamentului sau după.
- Au existat cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de  $\text{TNF}\alpha$ . Dacă copilul dumneavoastră are BPOC, sau este un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de  $\text{TNF}\alpha$  este adecvat.

### Boli autoimune

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

### **Copii și adolescenți**

- Nu administrați Halimatoz la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu administrați Halimatoz la copii cu vârsta sub 4 ani cu psoriazis în plăci sau colită ulcerativă.
- Nu administrați Halimatoz la copii cu vârsta sub 6 ani cu boală Crohn.
- Nu utilizați seringă preumplută de 40 mg dacă sunt recomandate alte doze cu excepția celei de 40 mg.

### **Halimatoz împreună cu alte medicamente**

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

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

Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia Halimatoz împreună cu medicamente care conțin substanțe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Nu este recomandată administrarea concomitentă de adalimumab, precum și alți antagoniști ai  $\text{TNF}$ , anakinra sau abatacept, din cauza posibilului risc crescut de infecții, inclusiv infecții grave și alte potențiale interacțiuni farmacologice. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

### **Sarcină și alăptare**

- Copilul dumneavoastră trebuie să ia în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continue să le utilizeze pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Halimatoz.
- Dacă fata dumneavoastră este gravidă, crede că este gravidă sau intenționează să aibă un copil, adresați-vă medicului său pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Halimatoz 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.
- Halimatoz poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă copilul dumneavoastră utilizează Halimatoz în perioada sarcinii, copilul poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului său sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Halimatoz în timpul sarcinii (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri consultați capitolul "Atenționări și precauții").

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

### Halimatoz conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,4 ml, fiind, în principal, „fără sodiu”.

### 3. Cum să utilizați Halimatoz

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Halimatoz este disponibil sub formă de pen de 40 mg, precum și seringi preumplute de 20 mg și 40 mg, pentru ca pacienții să își administreze o doză completă de 20 mg sau 40 mg.

| <b>Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară</b>                                      |                                                    |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                           | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b> | <b>Note</b>   |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult         | 40 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |
| Copii, adolescenți și adulți, începând cu vârsta de 2 ani, cu o greutate între 10 kg și 30 kg | 20 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |

| <b>Artrită asociată entezitei</b>                                                             |                                                    |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                           | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b> | <b>Note</b>   |
| Copii, adolescenți și adulți, începând cu vârsta de 6 ani, cu o greutate de cel puțin 30 kg   | 40 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |
| Copii, adolescenți și adulți, începând cu vârsta de 6 ani, cu o greutate între 15 kg și 30 kg | 20mg la două săptămâni                             | Nu este cazul |

| <b>Psoriazis în plăci la copii și adolescenți</b>                                    |                                                                                                                        |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                  | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                     | <b>Note</b>   |
| Copii și adolescenți cu vârsta între 4 și 17 ani, cu o greutate de cel puțin 30 kg   | O primă doză de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână.<br><br>Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Nu este cazul |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 până la 17 ani greutatea între 15 kg și 30 kg | O primă doză de 20 mg, urmată de 20 mg după o săptămână.<br><br>Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. | Nu este cazul |

| <b>Boală Crohn la copii</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                      | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Note</b>                                                                                                                                                 |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult | O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) urmată, după două săptămâni, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.<br><br>Dacă este necesar un răspuns mai rapid, este posibil ca medicul dumneavoastră să prescrie o primă doză de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni.<br><br>Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg     | O primă doză de 40 mg, urmată, după două săptămâni, de o doză de 20 mg administrată o dată la două săptămâni.<br><br>Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră poate prescrie o primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.<br><br>Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.                                                                                                                                                                                                 | Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.            |



| <b>Uveită non-infecțioasă la copii și adolescenți</b>                                 |                                                                    |                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârsta și greutate corporală</b>                                                   | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                 | <b>Note</b>                                                                                                                           |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | Doză de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat | Medicul dumneavoastră poate prescrie o primă doză de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte de începerea dozei uzuale. |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg     | Doză de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat | Medicul dumneavoastră poate prescrie o primă doză de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte de începerea dozei uzuale. |

### **Mod și cale de administrare**

Halimatoz se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate despre modul de injectare a Halimatoz sunt furnizate la pct. 7, „**Instrucțiuni de utilizare**”.

### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Halimatoz**

Dacă vă administrați accidental Halimatoz mai des decât ar trebui, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți-i că copilul dumneavoastră a primit mai multă medicație decât trebuia. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

### **Dacă uitați să utilizați Halimatoz**

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

### **Dacă opriți utilizarea Halimatoz**

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

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

## **4. Reacții adverse posibile**

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

**Solicitați asistență medicală urgent** dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacție alergică sau insuficiență cardiacă:

- erupție gravă, urticarie;
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor;

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

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

Următoarele reacții adverse au fost observate la administrarea de adalimumab:

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

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

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

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

- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție pruriginoasă;
- vânătași;
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- căderea părului
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (o acumulare de lichid în corp care determină umflarea țesuturilor afectate);
- 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 persoană din 100)

- infecții neobișnuite (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer care afectează sistemul limfatic (limfom) și melanom (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 denumite sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (deteriorarea nervilor);
- accident vascular cerebral;
- vedere dublă;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem (umflare) al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumularea de grăsime în celulele ficatului);

- transpirații nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (o afecțiune imună care include inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

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

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor de la nivelul ochiului și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor).
- perforație intestinală (o gaură în peretele intestinului);
- hepatită (inflamația ficatului);
- reactivarea infecției hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (o reacție ce poate pune viața în pericol cu simptome asemănătoare gripei și erupții cutanate cu vezicule);
- edem (umflare) 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 roșie-purpurie pe piele care produce mâncărime).

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

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară).

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

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

- scăderea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de celule roșii în sânge;
- creșterea concentrației grăsimilor în sânge;
- creșterea valorilor enzimelor hepatice.

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

- creșterea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de trombocite în sânge;
- creșterea concentrației acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scăderea valorii calciului în sânge;
- scăderea valorii fosforului în sânge;
- creșterea concentrației zahărului în sânge;
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

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

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

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

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

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă 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 Halimatoz

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 nu se agita.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

#### Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), Halimatoz poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 21 zile – asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă preumplută **trebuie să fie utilizată în termen de 21 zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă ulterior din nou la frigider.

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

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare seringă preumplută conține 20 mg adalimumab în 0,4 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid adipic, acid citric monohidrat, clorură de sodiu, manitol, polisorbit 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Halimatoz și conținutul ambalajului

Halimatoz 20 mg soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută pentru utilizare pediatrică este disponibil sub forma a 0,4 ml de soluție transparentă spre ușor opalescentă, incoloră spre ușor gălbuie.

Halimatoz este furnizat în seringă de unică folosință din sticlă de tip I transparentă cu un ac din oțel inoxidabil cu apărătoare pentru ac cu flanșă pentru deget, capac pentru ac din cauciuc și piston din plastic, conținând 0,4 ml de soluție.

Cutia conține 2 seringi preumplute cu Halimatoz.

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

Halimatoz poate fi disponibil sub formă de seringă preumplută și pen preumplut (SensoReady).

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

### Producătorul

Sandoz GmbH Schaffhausen  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

#### **България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

#### **Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

#### **Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +356 21222872

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67 892 006

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 196 40 00

**România**

Sandoz SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 21 11

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 010 6133 400

**United Kingdom**

Sandoz Limited  
Tel: +44 1276 69 8020

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

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

## **7. Instrucțiuni de utilizare**

Pentru a evita posibilele infecții și pentru a vă asigura că utilizați corect medicamentul, este important să urmați aceste instrucțiuni.

Înainte de a injecta Halimatoz, asigurați-vă că citiți, înțelegeți și urmați aceste instrucțiuni de utilizare. Înainte de prima utilizare, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să vă arate cum să

preparați și să injectați corect Halimatoz utilizând seringă preumplută. Dacă aveți întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

### Halimatoz în seringă preumplută de unică folosință cu apărătoare pentru ac și flanșă pentru deget

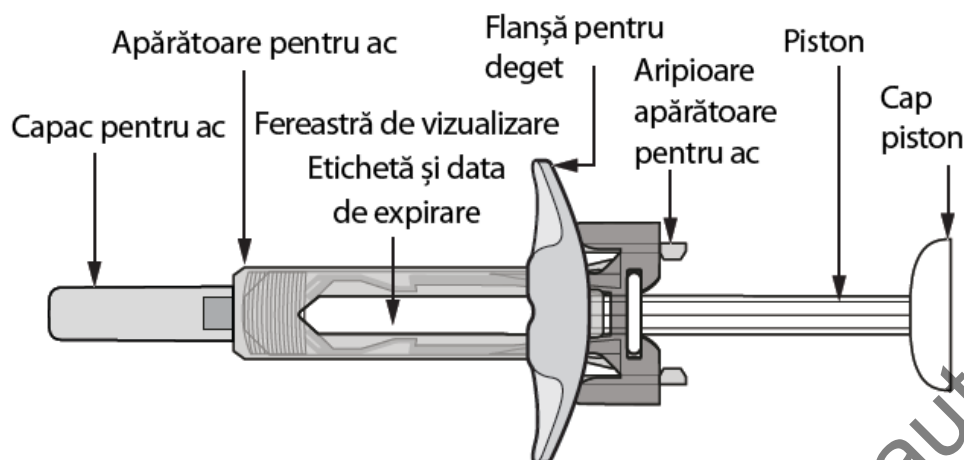


Figura A: Seringă preumplută cu Halimatoz cu apărătoare pentru ac și flanșă pentru deget

#### Este important:

- **să nu deschideți** cutia decât în momentul în care sunteți gata să utilizați seringă.
- **să nu utilizați** seringă dacă sigiliile blisterului sunt rupte, deoarece este posibil ca aceasta să nu mai fie sigură de utilizat.
- **să nu lăsați niciodată** seringă nesupravegheată în locurile în care ar putea fi manipulată de alte persoane.
- **să nu agitați** seringă.
- dacă ați scăpat seringă, **nu o utilizați** dacă pare deteriorată sau dacă ați scăpat-o în timp ce capacul pentru ac era detașat.
- **să nu scoateți** capacul pentru ac decât înainte de a administra injecția.
- aveți grijă **să nu atingeți** aripioarele protecției pentru ac înainte de utilizare. Dacă le atingeți, este posibil ca protecția pentru ac să se activeze prea devreme. **Nu detașați** flanșa pentru deget înainte de injectare.
- pentru ca injecția să fie mai ușor de suportat, injectați Halimatoz la 15–30 de minute după ce l-ați scos din frigider.
- aruncați seringă utilizată imediat după utilizare. **Nu reutilizați o seringă.** Vezi „4. Eliminarea seringilor utilizate” de la sfârșitul acestor instrucțiuni de utilizare.

#### Cum se păstrează Halimatoz?

- A se păstra cutiile cu seringi la frigider, între 2°C și 8°C.
- Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), Halimatoz poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 21 zile – asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă **trebuie să fie utilizată în termen de 21 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.
- A se păstra seringile în ambalajul original, până în momentul utilizării, pentru a fi protejate de lumină.
- A nu se păstra seringile la temperaturi extrem de ridicate sau scăzute.
- A nu se congela seringile.

**Nu lăsați Halimatoz și niciun alt medicament la vederea și îndemâna copiilor.**

#### De ce aveți nevoie pentru injecție?



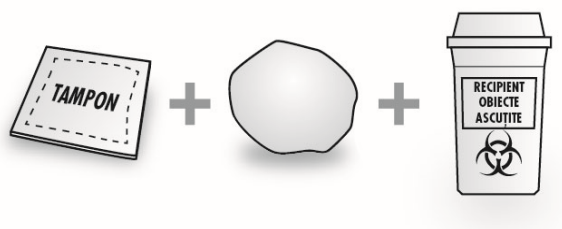
Pregătiți următoarele articole pe o suprafață curată, dreaptă.

Următoarele articole se află incluse în cutie:

- Seringă(i) preumplută(e) Halimatoz (vezi *Figura A*). Fiecare seringă conține 20 mg/0,4 ml de Halimatoz.

Următoarele articole nu se află incluse în cutie (vezi *Figura B*):

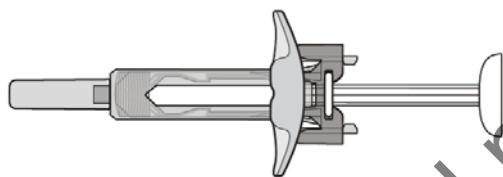
- Tampon cu alcool
- Tampon sau compresă din bumbac
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite



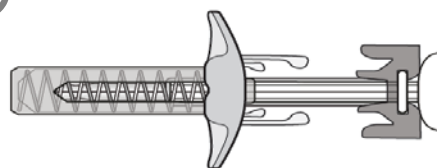
*Figura B: articole neincluse în cutie*

Vezi „4. Eliminarea seringilor utilizate” de la sfârșitul acestor Instrucțiuni de utilizare.

#### Înainte de administrarea injecției



*Figura C: apărătoarea pentru ac nu este activată – seringă este gata de utilizare*



*Figura D: apărătoarea pentru ac este activată – nu utilizați*

- În această situație apărătoarea pentru ac **NU ESTE ACTIVATĂ**.
- Seringa este gata de utilizare (vezi *Figura C*).

- În această situație apărătoarea pentru ac este **ACTIVATĂ**.
- **NU UTILIZAȚI** seringă (vezi *Figura D*).

#### Pregătirea seringii

- Pentru ca injecția să fie mai ușor de suportat, scoateți blisterul care conține seringă preumplută din frigider și lăsați-l nedeschis pe suprafața de lucru timp de aproximativ 15 până la 30 de minute, pentru a ajunge la temperatura camerei.
- Scoateți seringă din blister.
- Priviți prin fereastra de vizualizare. Soluția trebuie să fie incoloră până la ușor gălbuie și limpede până la ușor opalescentă. Nu utilizați dacă observați particule și/sau modificări de culoare. Dacă vă îngrijorează aspectul soluției, contactați farmacistul pentru ajutor.
- Nu utilizați seringă dacă este spartă sau dacă apărătoarea acului este activată. Returnați seringă și ambalajul în care aceasta a fost livrată la farmacie.
- Uitați-vă la data de expirare (EXP) de pe seringă. Nu utilizați seringă dacă data de expirare a fost depășită.

**Contactați farmacistul dacă seringă nu corespunde tuturor verificărilor de mai sus.**

### 1. Alegerea locului pentru injecție:

- Locul recomandat pentru injecție este partea anterioară a coapsei. De asemenea, puteți utiliza partea inferioară a abdomenului, cu excepția unei regiuni situate la 5 cm în jurul ombilicului (vezi Figura E).
- Alegeți un alt loc de fiecare dată când vă autoadministrați injecția.
- Nu administrați injecția în zone unde pielea este sensibilă, cu vânătăi, roșie, se descuamează sau este tare. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi. Dacă aveți psoriazis, NU trebuie să administrați injecția direct în zone cu plăci de psoriazis.

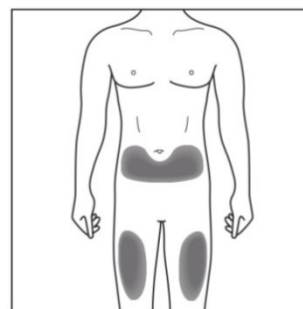


Figura E: alegerea locului pentru injecție

### 2. Curățarea locului pentru injecție:

- Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
- Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool, printr-o mișcare circulară. Lăsați să se usuce înainte de administrarea injecției (vezi Figura F).
- Nu atingeți zona curățată înainte de injectare.

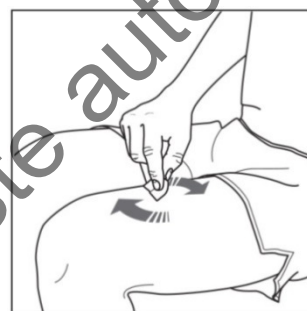


Figura F: curățarea locului pentru injecție

### 3. Autoadministrarea injecției:

- Îndepărtați cu grijă capacul acului de la seringă (vezi Figura G).
- Aruncați capacul acului.
- Este posibil să observați o picătură de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal.

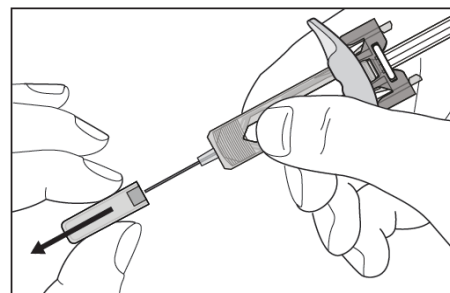


Figura G: îndepărtarea capacului acului

- Apucați ușor pielea de la locul de administrare (vezi Figura H).
- Introduceți acul în piele, așa cum este ilustrat.
- Împingeți acul complet în piele, pentru a vă asigura că poate fi administrată toată cantitatea de medicament.

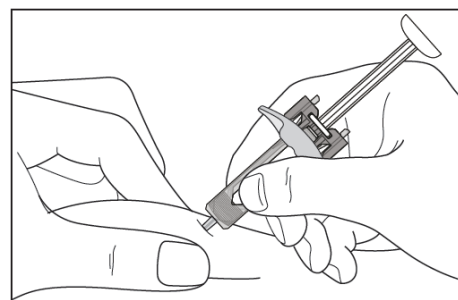


Figura H: introducerea acului

- Țineți seringă așa cum este ilustrat (vezi Figura I).
- Apăsați încet pistonul până la capăt, astfel încât capătul pistonului să pătrundă complet între aripioarele apărătorii pentru ac.
- Țineți pistonul apăsat complet, menținând seringă pe loc timp de 5 secunde.

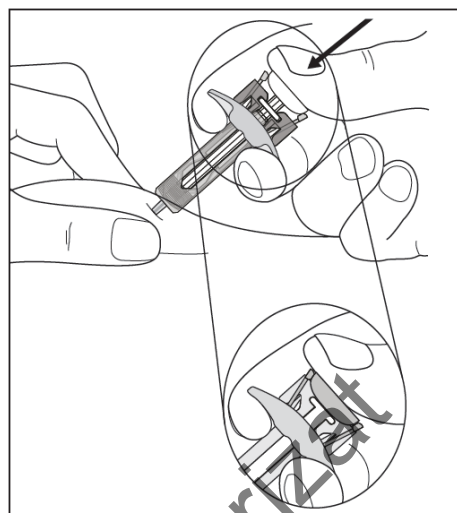


Figura I: susținerea seringii

- **Mențineți pistonul apăsat complet** în timp ce scoateți cu grijă acul direct înspre afară din zona de injectare și eliberați pielea (vezi Figura J).

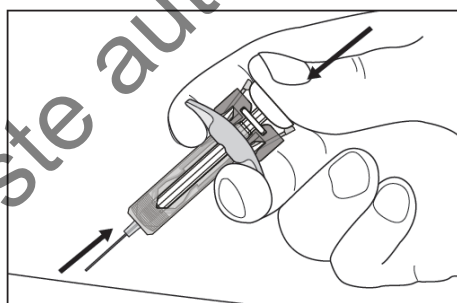


Figura J: scoaterea acului direct afară

- Eliberați încet pistonul și lăsați apărătoarea pentru ac să acopere automat acul expus (vezi Figura K).
- Se poate produce o ușoară sângerare la locul de injectare. Puteți realiza o ușoară presiune la nivelul locului de injectare cu un tampon sau compresă din bumbac, menținând-o timp de 10 secunde. Nu masați locul injectiei. Dacă este necesar, puteți acoperi locul de injectare cu un mic plasture adeziv.

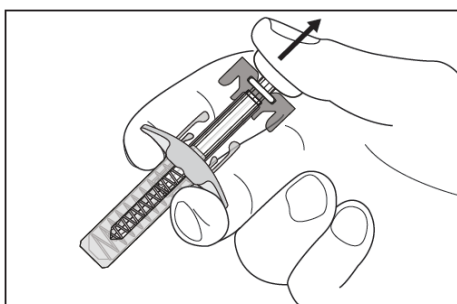


Figura K: eliberarea lentă a pistonului

#### 4. Eliminarea seringilor utilizate:

- Eliminați seringile utilizate într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (recipient care se poate închide, rezistent la înțepături). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a altor persoane, acele și seringile utilizate nu trebuie niciodată reutilizate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.



**Dacă aveți nelămuriri, adresați-vă unui medic, farmacist sau asistent medical care este familiarizat cu Halimatoz.**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Halimatoz 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 Halimatoz și în timpul tratamentului cu Halimatoz. Păstrați asupra dumneavoastră acest card de avertizare al pacientului în timpul tratamentului și timp de 4 luni după ultima injecție cu Halimatoz administrată dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră).
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală 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 Halimatoz și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Halimatoz
3. Cum să utilizați Halimatoz
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Halimatoz
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

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

Halimatoz conține substanța activă adalimumab, medicament care acționează asupra sistemului imun (de apărare) al organismului dumneavoastră.

Halimatoz este utilizat pentru a trata bolile inflamatorii descrise mai jos:

- poliartrita reumatoidă,
- artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară,
- artrita asociată entezitei,
- spondilita anchilozantă,
- spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- artrita psoriazică,
- psoriazisul,
- hidradenita supurativă,
- boala Crohn,
- colita ulcerativă și
- uveita non-infecțioasă

Substanța activă din Halimatoz, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpul monoclonal sunt proteine care se leagă de o țintă specifică în organism.

Ținta adalimumab este o altă proteină denumită factor de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ), care este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de TNF $\alpha$ , Halimatoz blochează acțiunea acestuia și scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

### Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Halimatoz este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide la adulți. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Halimatoz în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

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

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

De obicei, Halimatoz se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Halimatoz poate fi administrat singur.

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

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

Halimatoz este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani și artritei asociată entezitei la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil să se administreze mai întâi pacienților alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Halimatoz în vederea tratării artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară sau artritei asociată entezitei.

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

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

Halimatoz este utilizat la adulți pentru tratarea acestor afecțiuni. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită fără dovezi de spondilită anchilozantă pe radiografie vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Halimatoz pentru a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.

### Psoriazis în plăci la adulți și copii

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

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

### Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o afecțiune inflamatorie a articulațiilor, asociată psoriazisului.

Halimatoz este indicat în tratamentul artritei psoriazice la adulți. Halimatoz poate încetini deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și poate îmbunătăți activitatea fizică.

### Hidradenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie pe termen lung și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminente tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi.

Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Halimatoz se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani. Halimatoz 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 Halimatoz.

### Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Halimatoz este indicat în tratamentul bolii Crohn la adulți și copii cu vârsta între 6 și 17 ani. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Halimatoz pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

### Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Halimatoz este indicat în 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 Halimatoz 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. Inflamația duce la o scădere a vederii și/sau la prezența floatoarelor în ochi (puncte negre sau linii fine care se deplasează în câmpul vizual). Halimatoz acționează prin reducerea acestei inflamații.

Halimatoz se utilizează pentru tratamentul

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

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

### **Nu utilizați Halimatoz**

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

- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză, sepsis (infecție în sânge) sau alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imun slăbit). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare (vezi „Atenționări și precauții”).
- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi „Atenționări și precauții”).

### **Atenționări și precauții**

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

#### Reacții alergice

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

#### Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Halimatoz. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Halimatoz. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este diminuată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte organisme infecțioase neobișnuite și sepsis (infecție în sânge). 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 oprirea temporară a tratamentului cu Halimatoz.

#### Tuberculoză (TB)

- 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 Halimatoz. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste de screening (de exemplu o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe cardul 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/infecții recurente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați locuit sau ați călătorit în zone în care infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidoză sau blastomicoză, sunt frecvente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.



### Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HVB. Adalimumab 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 amenința viața.

### Vârsta peste 65 de ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Halimatoz puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Halimatoz. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

### Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, spuneți medicului dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Halimatoz. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea temporară a tratamentului cu Halimatoz.

### Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltăți o boală demielinizantă (o boală care afectează stratul care acoperă nervii) cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Halimatoz sau să continuați să fiți tratați cu Halimatoz. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

### Vaccinuri

- Anumite vaccinuri conțin forme vii dar inactivate de bacterii sau virusuri care cauzează boli și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Halimatoz în cazul în care determină infecții. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Anterior începerii tratamentului cu Halimatoz, se recomandă ca pacienților copii, dacă este posibil, să li se administreze toate vaccinările programate pentru vârsta lor. Dacă ați utilizat Halimatoz pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de circa cinci luni de la ultima doză de Halimatoz pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Halimatoz în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

### Insuficiență cardiacă

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

### Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

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

## Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu adalimumab sau cu alți blocanți ai TNF $\alpha$ . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului și a leucemiei (forme de cancer care afectează celulele sanguine și măduva osoasă). Dacă utilizați Halimatoz, 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 azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Halimatoz.
- 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 piele afectată sau dacă apar modificări ale zonelor de deteriorare existente în timpul tratamentului sau după.
- Au existat cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF $\alpha$ . Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF $\alpha$  este adecvat pentru dumneavoastră.

## Boli autoimune

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

## **Copii și adolescenți**

- Nu administrați Halimatoz la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu administrați Halimatoz la copii cu vârsta sub 4 ani cu psoriazis în plăci sau colită ulcerativă.
- Nu administrați Halimatoz la copii cu vârsta sub 6 ani cu boală Crohn.
- Nu utilizați seringă preumplută de 40 mg dacă sunt recomandate alte doze cu excepția celei de 40 mg.

## **Halimatoz împreună cu alte medicamente**

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

Halimatoz 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 Halimatoz împreună cu medicamente care conțin substanțe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Nu este recomandată administrarea concomitentă de adalimumab, precum și alți antagoniști ai TNF, anakinra sau abatacept, din cauza posibilului risc crescut de infecții, inclusiv infecții grave și alte potențiale interacțiuni farmacologice. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

## **Sarcină și alăptare**

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

- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Halimatoz 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.
- Halimatoz poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă utilizați Halimatoz 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 Halimatoz în timpul sarcinii (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri consultați capitolul "Atenționări și precauții").

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

### Halimatoz conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,8 ml, fiind, în principal, „fără sodiu”.

### 3. Cum să utilizați Halimatoz

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Halimatoz este disponibil sub formă de pen de 40 mg, precum și seringi preumplute de 20 mg și 40 mg, pentru ca pacienții să își administreze o doză completă de 20 mg sau 40 mg.

| <b>Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante</b> |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                                                                                      | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b> | <b>Note</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Adulți                                                                                                                                                   | 40 mg la două săptămâni, sub forma unei doze unice | <p>Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Halimatoz. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, Halimatoz poate fi utilizat și singur.</p> <p>Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Halimatoz, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de Halimatoz săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.</p> |

| <b>Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară</b>                              |                                                    |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                   | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b> | <b>Note</b>   |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea între 10 kg și 30 kg  | 20 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |

| <b>Artrită asociată entezitei</b>                                                     |                                                    |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                   | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b> | <b>Note</b>   |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea între 15 kg și 30 kg  | 20 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |

| <b>Psoriazis</b>                    |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b> | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                        | <b>Note</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
| Adulți                              | O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. | Trebuie să continuați injecțiile cu Halimatoz cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |

| <b>Psoriazis în plăci la copii și adolescenți</b>                                        |                                                                                                                        |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                      | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                     | <b>Note</b>   |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | O primă doză de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână.<br><br>Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Nu este cazul |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 până la 17 ani cu greutatea între 15 kg și 30 kg  | O primă doză de 20 mg, urmată de 20 mg după o săptămână.<br><br>Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. | Nu este cazul |

| <b>Hidradenită supurativă</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                               | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Note</b>                                                                                                                                                                                                                      |
| Adulți                                                                            | <p>O primă doză de 160 mg (sub formă de patru injecții de 40 mg într-o zi sau două injecții de 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni.</p> <p>După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.</p> | Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.                                                                                                                                                                 |
| Adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.</p> <p>Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.</p> |

| <b>Boală Crohn</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b> | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Note</b>                                                                                                                                   |
| Adulți                              | <p>O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) inițial, urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, începând cu două săptămâni mai târziu.</p> <p>Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții de 40 mg într-o zi sau două injecții de 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.</p> <p>Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.</p> | Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |

| <b>Boală Crohn la copii</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                      | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Note</b>                                                                                                                                                 |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult | <p>O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi), urmată, după două săptămâni, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.</p> <p>Dacă este necesar un răspuns mai rapid, este posibil ca medicul dumneavoastră să prescrie o primă doză de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni.</p> <p>Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.</p> | Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg     | <p>O primă doză de 40 mg, urmată, după două săptămâni, de o doză de 20 mg administrată o dată la două săptămâni.</p> <p>Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră poate prescrie o primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.</p> <p>Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.</p>                                                                                                                                                                                                  | Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.            |

| <b>Colită ulcerativă</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b> | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Note</b>                                                                                                                                   |
| Adulți                              | <p>Prima doză este de 160 mg (sub formă de patru injecții de 40 mg într-o zi sau de două injecții de 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.</p> <p>Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.</p> | Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |

| <b>Uveită non-infecțioasă</b>                                                 |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                           | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                 | <b>Note</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Adulți                                                                        | O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. | La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării Halimatoz, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. Halimatoz poate fi de asemenea administrat în monoterapie.<br><br>Trebuie să continuați să utilizați Halimatoz atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat                                                                                                         | Medicul dumneavoastră poate prescrie o primă doză de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte de începerea dozei uzuale.                                                                                                                                                                                                                     |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg     | 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat                                                                                                         | Medicul dumneavoastră poate prescrie o primă doză de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte de începerea dozei uzuale.                                                                                                                                                                                                                     |

### **Mod și cale de administrare**

Halimatoz se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate despre modul de injectare a Halimatoz sunt furnizate la pct. 7, „**Instrucțiuni de utilizare**”.

### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Halimatoz**

Dacă vă administrați accidental Halimatoz mai des decât ar trebui, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți-i că ați utilizat mai mult Halimatoz decât trebuia. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

### **Dacă uitați să utilizați Halimatoz**

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

### **Dacă opriți utilizarea Halimatoz**

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

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

#### 4. Reacții adverse posibile

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

**Solicitați asistență medicală urgent** dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacție alergică sau insuficiență cardiacă:

- erupție gravă, urticarie;
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor;

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

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

Următoarele reacții adverse au fost observate la administrarea de adalimumab:

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

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

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

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții la nivelul gurii (inclusiv infecții dentare și afte);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;



- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamația ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij (senzația că se învâрте camera);
- senzație că inima bate repede;
- hipertensiune arterială;
- roșeață;
- hematom (o umflătură solidă cu sânge coagulat);
- tuse;
- astm;
- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție pruriginoasă;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- căderea părului
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (o acumulare de lichid în corp care determină umflarea țesuturilor afectate);
- 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 persoană din 100)

- infecții neobișnuite (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer care afectează sistemul limfatic (limfom) și melanom (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 denumite sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (deteriorarea nervilor);
- accident vascular cerebral;
- vedere dublă;

- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem (umflare) al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumularea de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (o afecțiune imună care include inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

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

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor de la nivelul ochiului și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor).
- perforație intestinală (o gaură în peretele intestinului);
- hepatită (inflamația ficatului);
- reactivarea infecției hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (o reacție ce poate pune viața în pericol cu simptome asemănătoare gripei și erupții cutanate cu vezicule);
- edem (umflare) 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 roșatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

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

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
- insuficiență hepatică;

- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară).

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

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

- scăderea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de celule roșii în sânge;
- creșterea concentrației grăsimilor în sânge;
- creșterea valorilor enzimelor hepatice.

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

- creșterea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de trombocite în sânge;
- creșterea concentrației acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scăderea valorii calciului în sânge;
- scăderea valorii fosforului în sânge;
- creșterea concentrației zahărului în sânge;
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

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

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

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

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

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

#### **5. Cum se păstrează Halimatoz**

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 nu se agita.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), Halimatoz poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 21 zile – asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă preumplută **trebuie să fie utilizată în termen de 21 zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă ulterior din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringă preumplută din frigider și data la care 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 Halimatoz**

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare seringă preumplută conține 40 mg adalimumab în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid adipic, acid citric monohidrat, clorură de sodiu, manitol, polisorbit 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Halimatoz și conținutul ambalajului**

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută este disponibil sub forma a 0,8 ml de soluție transparentă spre ușor opalescentă, incoloră spre ușor gălbuie.

Halimatoz este furnizat în seringă de unică folosință din sticlă de tip I transparentă cu un ac din oțel inoxidabil cu apărătoare pentru ac cu flanșă pentru deget, capac pentru ac din cauciuc și piston din plastic, conținând 0,8 ml de soluție.

Cutiile conțin 1 și 2 seringi preumplute cu Halimatoz.

Cutiile cu ambalaj multiplu conțin 6 (3 cutii a câte 2) seringi preumplute cu Halimatoz.

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

Halimatoz poate fi disponibil sub forma de seringă preumplută și pen preumplut (SensoReady).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

### **Producătorul**

Sandoz GmbH Schafftenau  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

**България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67 892 006

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/saTél/Tel.: +32 2 722 97 97

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +356 21222872

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 196 40 00

**România**

Sandoz SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 21 11

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 010 6133 400

**United Kingdom**

Sandoz Limited  
Tel: +44 1276 69 8020

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

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

## 7. Instrucțiuni de utilizare

Pentru a evita posibilele infecții și pentru a vă asigura că utilizați corect medicamentul, este important să urmați aceste instrucțiuni.

Înainte de a injecta Halimatoz, asigurați-vă că citiți, înțelegeți și urmați aceste instrucțiuni de utilizare. Înainte de prima utilizare, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să vă arate cum să preparați și să injectați corect Halimatoz utilizând seringă preumplută. Dacă aveți întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

**Halimatoz în seringă preumplută de unică folosință cu apărătoare pentru ac și flanșă pentru deget**

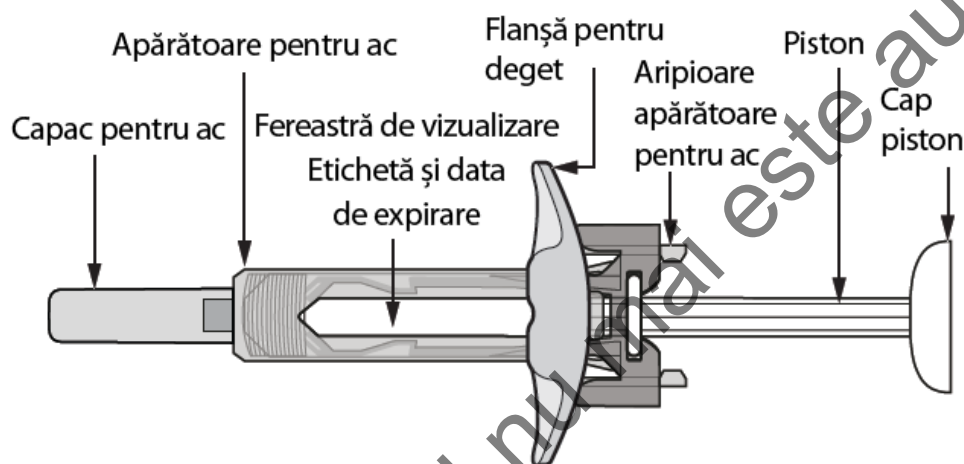


Figura A: Seringă preumplută cu Halimatoz cu apărătoare pentru ac și flanșă pentru deget

### Este important:

- **să nu deschideți** cutia decât în momentul în care sunteți gata să utilizați seringă.
- **să nu utilizați** seringă dacă sigiliile blisterului sunt rupte, deoarece este posibil ca aceasta să nu mai fie sigură de utilizat.
- **să nu lăsați niciodată** seringă nesupravegheată în locurile în care ar putea fi manipulată de alte persoane.
- **să nu agitați** seringă.
- dacă ați scăpat seringă, **nu o utilizați** dacă pare deteriorată sau dacă ați scăpat-o în timp ce capacul pentru ac era detașat.
- **să nu scoateți** capacul pentru ac decât înainte de a administra injecția.
- aveți grijă **să nu atingeți** aripioarele protecției pentru ac înainte de utilizare. Dacă le atingeți, este posibil ca protecția pentru ac să se activeze prea devreme. **Nu detașați** flanșa pentru deget înainte de injectare.
- pentru ca injecția să fie mai ușor de suportat, injectați Halimatoz la 15–30 de minute după ce l-ați scos din frigider.
- aruncați seringă utilizată imediat după utilizare. **Nu reutilizați o seringă.** Vezi „4. Eliminarea seringilor utilizate” de la sfârșitul acestor instrucțiuni de utilizare.

### Cum se păstrează Halimatoz?

- A se păstra cutiile cu seringi la frigider, între 2°C și 8°C.
- Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), Halimatoz poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 21 zile – asigurați-vă că este protejat de

lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă **trebuie să fie utilizată în termen de 21 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.

- A se păstra seringile în ambalajul original, până în momentul utilizării, pentru a fi protejate de lumină.
- A nu se păstra seringile la temperaturi extrem de ridicate sau scăzute.
- A nu se congela seringile.

**Nu lăsați Halimatoz și niciun alt medicament la vederea și îndemâna copiilor.**

### De ce aveți nevoie pentru injecție?

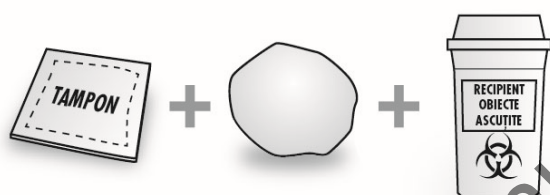
Pregătiți următoarele articole pe o suprafață curată, dreaptă.

Următoarele articole se află incluse în cutie:

- Seringă(i) preumplută(e) Halimatoz (vezi *Figura A*). Fiecare seringă conține 40 mg/0,8 ml de Halimatoz.

Următoarele articole nu se află incluse în cutie (vezi *Figura B*):

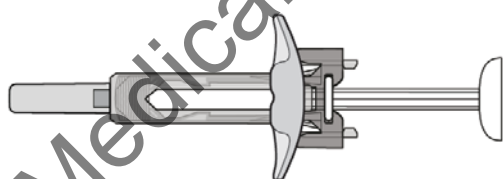
- Tampon cu alcool
- Tampon sau compresă din bumbac
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite



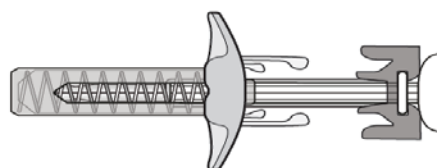
*Figura B: articole neincluse în cutie*

Vezi „4. Eliminarea seringilor utilizate” de la sfârșitul acestor Instrucțiuni de utilizare.

### Înainte de administrarea injecției



*Figura C: apărătoarea pentru ac nu este activată – seringă este gata de utilizare*



*Figura D: apărătoarea pentru ac este activată – nu utilizați*

- În această situație apărătoarea pentru ac **NU ESTE ACTIVATĂ**.
- Seringă este gata de utilizare (vezi *Figura C*).

- În această situație apărătoarea pentru ac este **ACTIVATĂ**.
- **NU UTILIZAȚI** seringă (vezi *Figura D*).

### Pregătirea seringii

- Pentru ca injecția să fie mai ușor de suportat, scoateți blisterul care conține seringă preumplută din frigider și lăsați-l nedeschis pe suprafața de lucru timp de aproximativ 15 până la 30 de minute, pentru a ajunge la temperatura camerei.

- Scoateți seringă din blister.
- Priviți prin fereastra de vizualizare. Soluția trebuie să fie incoloră până la ușor gălbuie și limpede până la ușor opalescentă. Nu utilizați dacă observați particule și/sau modificări de culoare. Dacă vă îngrijorează aspectul soluției, contactați farmacistul pentru ajutor.
- Nu utilizați seringă dacă este spartă sau dacă apărătoarea acului este activată. Returnați seringă și ambalajul în care aceasta a fost livrată la farmacie.
- Uitați-vă la data de expirare (EXP) de pe seringă. Nu utilizați seringă dacă data de expirare a fost depășită.

**Contactați farmacistul dacă seringă nu corespunde tuturor verificărilor de mai sus.**

### 1. Alegerea locului pentru injecție:

- Locul recomandat pentru injecție este partea anterioară a coapsei. De asemenea, puteți utiliza partea inferioară a abdomenului, cu excepția unei regiuni situate la 5 cm în jurul ombilicului (vezi Figura E).
- Alegeți un alt loc de fiecare dată când vă autoadministrați injecția.
- Nu administrați injecția în zone unde pielea este sensibilă, cu vânătăi, roșie, se descuamează sau este tare. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi. Dacă aveți psoriazis, NU trebuie să administrați injecția direct în zone cu plăci de psoriazis.

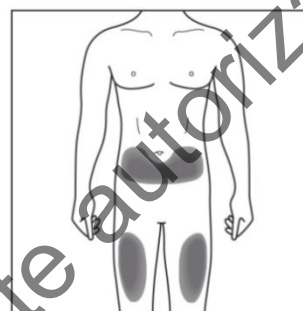


Figura E: alegerea locului pentru injecție

### 2. Curățarea locului pentru injecție:

- Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
- Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool, printr-o mișcare circulară. Lăsați să se usuce înainte de administrarea injecției (vezi Figura F).
- Nu atingeți zona curățată înainte de injectare.

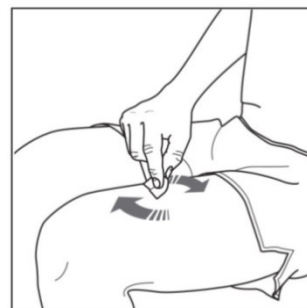


Figura F: curățarea locului pentru injecție

### 3. Autoadministrarea injecției:

- Îndepărtați cu grijă capacul acului de la seringă (vezi Figura G).
- Aruncați capacul acului.
- Este posibil să observați o picătură de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal.

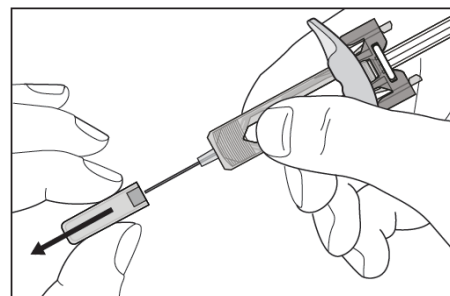


Figura G: îndepărtarea capacului acului



- Apucați ușor pielea de la locul de administrare (vezi Figura H).
- Introduceți acul în piele, așa cum este ilustrat.
- Împingeți acul complet în piele, pentru a vă asigura că poate fi administrată toată cantitatea de medicament

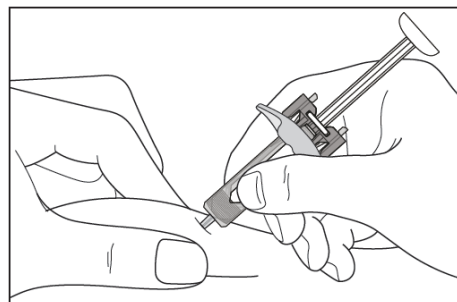


Figura H: introducerea acului

- Țineți seringă așa cum este ilustrat (vezi Figura I).
- Apăsați încet pistonul până la capăt, astfel încât capătul pistonului să pătrundă complet între aripioarele apărătorii pentru ac.
- Țineți pistonul apăsat complet, menținând seringă pe loc timp de 5 secunde.

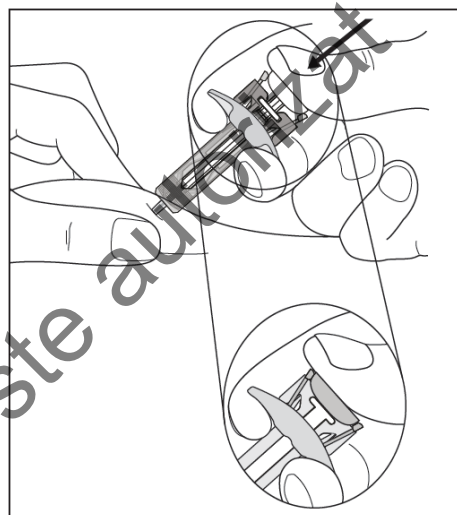


Figura I: susținerea seringii

- **Mențineți pistonul apăsat complet în timp ce scoateți cu grijă acul direct înspre afară din zona de injectare și eliberați pielea (vezi Figura J).**

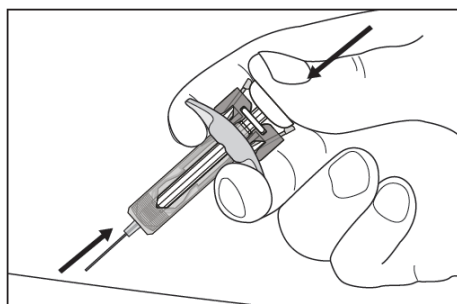


Figura J: scoaterea acului direct afară

- Eliberați încet pistonul și lăsați apărătoarea pentru ac să acopere automat acul expus (vezi Figura K).
- Se poate produce o ușoară sângerare la locul de injectare. Puteți realiza o ușoară presiune la nivelul locului de injectare cu un tampon sau compresă din bumbac, menținând-o timp de 10 secunde. Nu masați locul injecției. Dacă este necesar, puteți acoperi locul de injectare cu un mic plasture adeziv.

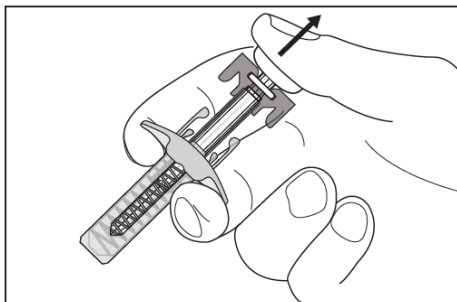


Figura K: eliberarea lentă a pistonului

#### 4. Eliminarea seringilor utilizate:

- Eliminați seringile utilizate într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (recipient care se poate închide, rezistent la înțepături). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a altor persoane, acele și seringile utilizate nu trebuie niciodată reutilizate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.



**Dacă aveți nelămuriri, adresați-vă unui medic, farmacist sau asistent medical care este familiarizat cu Halimatoz.**

Medicamentul nu mai este autorizat

## Prospect: Informații pentru pacient

### Halimatoz 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut adalimumab

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un card de avertizare al pacientului care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza Halimatoz și în timpul tratamentului cu Halimatoz. Păstrați asupra dumneavoastră acest card de avertizare al pacientului în timpul tratamentului și timp de 4 luni după ultima injecție cu Halimatoz administrată dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră).
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu a 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 Halimatoz și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Halimatoz
3. Cum să utilizați Halimatoz
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Halimatoz
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

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

Halimatoz conține substanța activă adalimumab, medicament care acționează asupra sistemului imun (de apărare) al organismului dumneavoastră.

Halimatoz este utilizat pentru a trata bolile inflamatorii descrise mai jos:

- poliartrita reumatoidă,
- artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară,
- artrita asociată entezitei,
- spondilita anchilozantă,
- spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- artrita psoriazică,
- psoriazisul,
- hidradenita supurativă,
- boala Crohn,
- colita ulcerativă și
- uveita non-infecțioasă

Substanța activă din Halimatoz, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpul monoclonal sunt proteine care se leagă de o țintă specifică în organism.

Ținta Halimatoz este o altă proteină denumită factor de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ), care este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de TNF $\alpha$ , Halimatoz blochează acțiunea acestuia și scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

### Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Halimatoz se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Halimatoz în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

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

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

De obicei, Halimatoz se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Halimatoz poate fi administrat singur.

### 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, mai întâi în copilărie.

Halimatoz se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani și la copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil să vi se administreze mai întâi pacienților alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Halimatoz în vederea tratării artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară sau artritei asociată entezitei.

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

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

Halimatoz este utilizat la adulți pentru tratarea acestor afecțiuni. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită fără dovezi de spondilită anchilozantă pe radiografie vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Halimatoz pentru a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.

### Psoriazis în plăci la adulți și copii

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

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

### Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o afecțiune inflamatorie a articulațiilor, asociată psoriazisului.

Halimatoz este indicat în tratamentul artritei psoriazice la adulți. Halimatoz poate încetini deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și poate îmbunătăți activitatea fizică.

### Hidradenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie pe termen lung și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminente tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi.

Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Halimatoz se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adulți și la adolescenți de la vârsta de 12 ani. Halimatoz 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 Halimatoz.

### Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

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

### Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Halimatoz 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 Halimatoz 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. Inflamația duce la o scădere a vederii și/sau la prezența floatoarelor în ochi (puncte negre sau linii fine care se deplasează în câmpul vizual). Halimatoz acționează prin reducerea acestei inflamații.

Halimatoz 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 ochilor la copii cu vârsta de la 2 ani

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

### **Nu utilizați Halimatoz**

- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).

- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză, sepsis (infecție în sânge) sau alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imun slăbit). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare (vezi „Atenționări și precauții”).
- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi „Atenționări și precauții”).

### **Atenționări și precauții**

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

#### Reacții alergice

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

#### Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Halimatoz. Dacă nu sunteți sigur, contactați medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Halimatoz. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este diminuată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte organisme infecțioase neobișnuite și sepsis (infecție în sânge).
- 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 oprirea temporară a tratamentului cu Halimatoz.

#### Tuberculoză (TB)

- 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 Halimatoz. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste de screening (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe cardul 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/infecții recurente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați locuit sau ați călătorit în zone în care infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidoză sau blastomicoză, sunt frecvente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

## Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Adalimumab 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 amenința viața.

## Vârsta peste 65 de ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Halimatoz puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Halimatoz. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

## Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, spuneți medicului dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Halimatoz. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea temporară a tratamentului cu Halimatoz.

## Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltăți o boală demielinizantă (o boală care afectează stratul care acoperă nervii) cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Halimatoz sau să continuați să fiți tratați cu Halimatoz. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

## Vaccinuri

- Anumite vaccinuri conțin forme vii dar inactivate de bacterii sau virusuri care cauzează boli și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Halimatoz în cazul în care determină infecții. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Anterior începerii tratamentului cu Halimatoz, se recomandă ca pacienților copii, dacă este posibil, să li se administreze toate vaccinările programate pentru vârsta lor. Dacă ați utilizat Halimatoz pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de circa cinci luni de la ultima doză de Halimatoz pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Halimatoz în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

## Insuficiență cardiacă

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

## Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

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

## Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu adalimumab sau cu alți blocanți ai TNF $\alpha$ . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului și a leucemiei (forme de cancer care afectează celulele sanguine și măduva osoasă). Dacă utilizați Halimatoz 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 azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Halimatoz.
- 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 piele afectată sau dacă apar modificări ale zonelor de deteriorare existente în timpul tratamentului sau după.
- Au existat cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF $\alpha$ . Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF $\alpha$  este adecvat pentru dumneavoastră.

## Boli autoimune

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

## **Copii și adolescenți**

- Nu administrați Halimatoz la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu administrați Halimatoz la copii cu vârsta sub 4 ani cu psoriazis în plăci sau colită ulcerativă.
- Nu administrați Halimatoz la copii cu vârsta sub 6 ani cu boală Crohn.
- Nu utilizați penul preumplut de 40 mg dacă sunt recomandate alte doze cu excepția celei de 40 mg.

## **Halimatoz împreună cu alte medicamente**

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

Halimatoz 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) cortico-steroidi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luați Halimatoz împreună cu medicamente care conțin substanțe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Nu este recomandată administrarea concomitentă de adalimumab, precum și alți antagoniști ai TNF, anakinra sau abatacept, din cauza posibilului risc crescut de infecții, inclusiv infecții grave și alte potențiale interacțiuni farmacologice. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

## **Sarcină și alăptare**

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



- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Halimatoz 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.
- Halimatoz poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă utilizați Halimatoz 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 Halimatoz în timpul sarcinii (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri consultați capitolul "Atenționări și precauții").

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

### Halimatoz conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,8 ml, fiind, în principal „fără sodiu”.

### 3. Cum să utilizați Halimatoz

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Halimatoz este disponibil sub formă de pen de 40 mg, precum și seringi preumplute de 20 mg și 40 mg, pentru ca pacienții să își administreze o doză completă de 20 mg sau 40 mg.

| <b>Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante</b> |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                                                                                      | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b> | <b>Note</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Adulți                                                                                                                                                   | 40 mg la două săptămâni, sub forma unei doze unice | <p>Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Halimatoz. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, Halimatoz poate fi utilizat și singur.</p> <p>Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Halimatoz, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de Halimatoz săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.</p> |

| <b>Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară</b>                              |                                                    |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                   | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b> | <b>Note</b>   |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea între 10 kg și 30 kg  | 20 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |

| <b>Artrită asociată entezitei</b>                                                     |                                                    |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                   | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b> | <b>Note</b>   |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |
| Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea între 15 kg și 30 kg  | 20 mg la două săptămâni                            | Nu este cazul |

| <b>Psoriazis</b>                    |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b> | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                        | <b>Note</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
| Adulți                              | O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. | Trebuie să continuați injecțiile cu Halimatoz cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |

| <b>Psoriazis în plăci</b>                                                                |                                                                                                                        |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                      | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                     | <b>Note</b>   |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | O primă doză de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână.<br><br>Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. | Nu este cazul |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 până la 17 ani cu greutatea între 15 kg și 30 kg  | O primă doză de 20 mg, urmată de 20 mg după o săptămână.<br><br>Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. | Nu este cazul |

| <b>Hidradenită supurativă</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                               | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Note</b>                                                                                                                                                                                                                      |
| Adulți                                                                            | <p>O primă doză de 160 mg (sub formă de patru injecții de 40 mg într-o zi sau două injecții de 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni.</p> <p>După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.</p> | Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.                                                                                                                                                                 |
| Adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult | O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.</p> <p>Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.</p> |

| <b>Boală Crohn</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b> | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Note</b>                                                                                                                                   |
| Adulți                              | <p>O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) inițial, urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, începând cu două săptămâni mai târziu.</p> <p>Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții de 40 mg într-o zi sau două injecții de 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.</p> <p>Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.</p> | Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |

| <b>Boală Crohn la copii</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                                      | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Note</b>                                                                                                                                                 |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult | <p>O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi), urmată, după două săptămâni, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.</p> <p>Dacă este necesar un răspuns mai rapid, este posibil ca medicul dumneavoastră să prescrie o primă doză de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni.</p> <p>Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.</p> | Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg     | <p>O primă doză de 40 mg, urmată, după două săptămâni, de o doză de 20 mg administrată o dată la două săptămâni.</p> <p>Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră poate prescrie o primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.</p> <p>Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.</p>                                                                                                                                                                                                  | Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.            |

| <b>Colită ulcerativă</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b> | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Note</b>                                                                                                                                   |
| Adulți                              | <p>Prima doză este de 160 mg (sub formă de patru injecții de 40 mg într-o zi sau de două injecții de 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.</p> <p>Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.</p> | Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. |

| <b>Uveită non-infecțioasă</b>                                                 |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârstă și greutate corporală</b>                                           | <b>Ce doză trebuie administrată și cât de des?</b>                                                                                                                 | <b>Note</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Adulți                                                                        | O primă doză de 80 mg (sub formă de două injecții de 40 mg), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. | La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării Halimatoz, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. Halimatoz poate fi de asemenea administrat în monoterapie.<br><br>Trebuie să continuați să utilizați Halimatoz atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat. |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult | 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat                                                                                                         | Medicul dumneavoastră poate prescrie o primă doză de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte de începerea dozei uzuale.                                                                                                                                                                                                                     |
| Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg     | 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat                                                                                                         | Medicul dumneavoastră poate prescrie o primă doză de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte de începerea dozei uzuale.                                                                                                                                                                                                                     |

### **Mod și cale de administrare**

Halimatoz se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucțiunile detaliate despre modul de injectare a Halimatoz sunt furnizate la pct. 7, „**Instrucțiuni de utilizare**”.

### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Halimatoz**

Dacă vă administrați accidental Halimatoz mai des decât ar trebui, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți că ați utilizat mai mult Halimatoz decât trebuia. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

### **Dacă uitați să utilizați Halimatoz**

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

### **Dacă opriți utilizarea Halimatoz**

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

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

#### 4. Reacții adverse posibile

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

**Solicitați asistență medicală urgent** dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacție alergică sau insuficiență cardiacă

- erupție gravă, urticarie;
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

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

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

Următoarele reacții adverse au fost observate la administrarea de adalimumab:

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

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

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

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții la nivelul gurii (inclusiv infecții dentare și afte);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;

- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamația ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij (senzația că se învâрте camera);
- senzație că inima bate repede;
- hipertensiune arterială;
- roșeață;
- hematom (o umflătură solidă cu sânge coagulat);
- tuse;
- astm;
- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție pruriginoasă;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- căderea părului;
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (o acumulare de lichid în corp care determină umflarea țesuturilor afectate);
- 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 persoană din 100)

- infecții neobișnuite (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer care afectează sistemul limfatic (limfom) și melanom (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 denumite sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (deteriorarea nervilor);
- accident vascular cerebral;
- vedere dublă;

- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem (umflare) al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumularea de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (o afecțiune imună care include inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

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

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor de la nivelul ochiului și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală (o gaură în peretele intestinului);
- hepatită (inflamația ficatului);
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (o reacție ce poate pune viața în pericol cu simptome asemănătoare gripei și erupții cutanate cu vezicule);
- edem (umflare) 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 roșatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

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

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
- insuficiență hepatică.



- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară).

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

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

- scăderea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de celule roșii în sânge;
- creșterea concentrației grăsimilor în sânge;
- creșterea valorilor enzimelor hepatice.

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

- creșterea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de trombocite în sânge;
- creșterea concentrației acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scăderea valorii calciului în sânge;
- scăderea valorii fosforului în sânge;
- creșterea concentrației zahărului în sânge;
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorilor potasiului în sânge.

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

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

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

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

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### **5. Cum se păstrează Halimatoz**

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 nu se agita.

A se păstra penul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), Halimatoz poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 21 zile – asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, penul preumplut **trebuie să fie utilizat în termen de 21 zile sau aruncat**, chiar dacă a fost pus ulterior la frigider. Trebuie să notați data la care ați scos prima dată penul preumplut din frigider și data la care penul 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 Halimatoz**

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare pen preumplut conține 40 mg adalimumab în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid adipic, acid citric monohidrat, clorură de sodiu, manitol, polisorbit 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Halimatoz și conținutul ambalajului**

Halimatoz 40 mg soluție injectabilă (injecție) în pen preumplut este disponibil sub forma a 0,8 ml de soluție transparentă spre ușor opalescentă, incoloră spre ușor gălbuie.

Halimatoz este furnizat în seringă preumplută de unică folosință montată într-un pen de formă triunghiulară (SensoReady) cu fereastră transparentă și etichetă. Seringa din interiorul penului este alcătuită din sticlă de tip I cu ac din oțel inoxidabil și un capac interior pentru ac din cauciuc, conținând 0,8 ml de soluție.

Cutiile conțin 1 și 2 penuri preumplute cu Halimatoz.

Cutiile cu ambalaj multiplu conțin 6 (3 cutii a câte 2) penuri preumplute cu Halimatoz.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Halimatoz poate fi disponibil sub forma de seringă preumplută și de pen preumplut (SensoReady).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

### **Producătorul**

Sandoz GmbH Schafteuau  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

**България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67 892 006

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/saTél/Tel.: +32 2 722 97 97

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +356 21222872

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 196 40 00

**România**

Sandoz SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 21 11

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 010 6133 400

**United Kingdom**

Sandoz Limited  
Tel: +44 1276 69 8020

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

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

## 7. Instrucțiuni de utilizare

Pentru a evita posibilele infecții și pentru a vă asigura că utilizați corect medicamentul, este important să urmați aceste instrucțiuni.

Înainte de a injecta Halimatoz, asigurați-vă că citiți, înțelegeți și urmați aceste instrucțiuni de utilizare. Înainte de prima utilizare, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să vă arate cum să preparați și să injectați corect Halimatoz utilizând penul preumplut. Dacă aveți întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

### Halimatoz în pen preumplut SensoReady de unică folosință

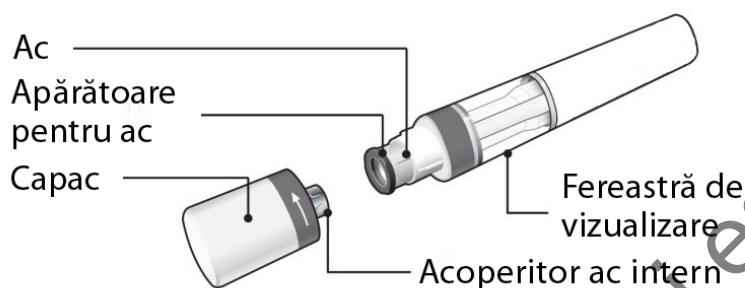


Figura A: Componentele penului SensoReady cu Halimatoz

În Figura A, este ilustrat penul cu capacul detașat. **Nu** scoateți capacul decât în momentul în care sunteți gata să efectuați injectia.

#### Este important:

- **să nu deschideți** cutia decât în momentul în care sunteți gata să utilizați penul.
- **să nu utilizați** penul dacă sigiliul de pe cutie sau sigiliul de siguranță al penului este rupt.
- **să nu lăsați niciodată** penul nesupravegheat în locurile în care ar putea fi manipulat de alte persoane.
- **să nu agitați** penul.
- dacă ați scăpat penul, **nu îl utilizați** dacă pare deteriorat sau dacă l-ați scăpat în timp ce capacul pentru ac era detașat
- pentru ca injectia să fie mai ușor de suportat, injectați Halimatoz la 15–30 de minute după ce l-ați scos din frigider.
- aruncați penul utilizat imediat după utilizare. **Nu reutilizați penul.** Vezi „8. Eliminarea penurilor utilizate” de la sfârșitul acestor instrucțiuni de utilizare.

#### Cum se păstrează penul?

- A se păstra penul în cutie la frigider (între 2°C și 8°C).
- Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), Halimatoz poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 21 zile – asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, penul **trebuie să fie utilizat în termen de 21 zile sau aruncat**, chiar dacă a fost pus din nou la frigider. Trebuie să notați data la care ați scos prima dată penul din frigider și data la care trebuie aruncat.
- A se păstra penul în ambalajul original, până la momentul utilizării, pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se păstra penul la temperaturi extrem de ridicate sau scăzute.
- A nu se congela penul.

**Nu lăsați Halimatoz și niciun alt medicament la vederea și îndemâna copiilor.**

### **De ce aveți nevoie pentru injecție?**

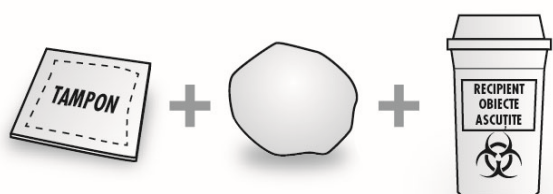
Pregătiți următoarele articole pe o suprafață curată, dreaptă.

Următoarele articole se află incluse în cutie:

- Pen(uri) preumplute SensoReady cu Halimatoz (vezi *Figura A*). Fiecare pen conține 40 mg/0,8 ml de Halimatoz.

Următoarele articole nu se află incluse în cutie (vezi *Figura B*):

- Tampon cu alcool
- Tampon sau compresă din bumbac
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite



*Figura B: articole neincluse în cutie*

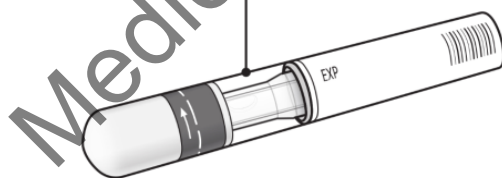
Vezi „8. Eliminarea penurilor utilizate” de la sfârșitul acestor Instrucțiuni de utilizare.

### **Înainte de administrarea injecției**

#### **Pregătirea penului**

- Pentru ca injecția să fie mai ușor de suportat, scoateți penul din frigider cu 15 până la 30 de minute înainte de a injecta Halimatoz pentru a ajunge la temperatura camerei.
- Priviți prin fereastra de vizualizare. Soluția trebuie să fie incoloră până la ușor gălbuie și limpede până la ușor opalescentă. **Nu utilizați** dacă observați particule și/sau modificări de culoare. Dacă vă îngrijorează aspectul soluției, contactați farmacistul pentru ajutor.

Fereastra de vizualizare



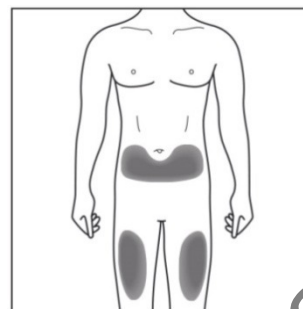
*Figura C: Verificări de siguranță înainte de injectare*

- Uitați-vă la data de expirare (EXP) de pe pen. Nu utilizați penul dacă data de expirare a fost depășită.
- Nu utilizați dacă sigiliul de siguranță a fost rupt.

**Contactați farmacistul dacă penul nu corespunde tuturor verificărilor de mai sus.**

### **1. Alegerea locului pentru injecție:**

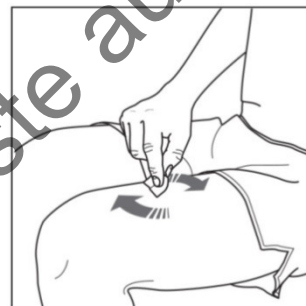
- Locul recomandat pentru injecție este partea anterioară a coapsei. De asemenea, puteți utiliza partea inferioară a abdomenului, cu excepția unei regiuni situate la 5 cm în jurul ombilicului (vezi *Figura D*).
- Alegeți un alt loc de fiecare dată când vă autoadministrați injecția.
- Nu administrați injecția în zone unde pielea este sensibilă, cu vânătăi, roșie, se descuamează sau este tare. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi. Dacă aveți psoriazis, NU trebuie să administrați injecția direct în zone cu plăci de psoriazis.



*Figura D: alegerea locului pentru injecție*

### **2. Curățarea locului pentru injecție:**

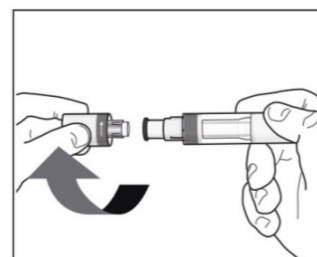
- Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
- Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool, printr-o mișcare circulară. Lăsați să se usuce înainte de administrarea injecției (vezi *Figura E*).
- Nu atingeți zona curățată înainte de injectare.



*Figura E: curățarea locului pentru injecție*

### **3. Detașarea capacului de la pen:**

- Scoateți capacul numai atunci când sunteți gata să utilizați penul.
- Răsuciți capacul în direcția săgeților (vezi *Figura F*).
- După ce l-ați scos, aruncați capacul. **Nu încercați să puneți capacul la loc.**
- Utilizați penul în următoarele 5 minute după scoaterea capacului.
- Este posibil să observați câteva picături de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal.



*Figura F: detașarea capacului*

#### 4. Susținerea penului:

- Țineți penul la 90 de grade în locul pentru injectare curățat (vezi Figura G).

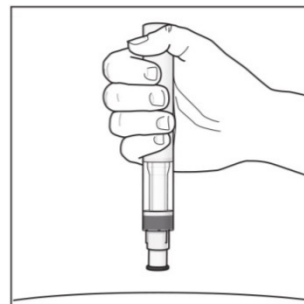
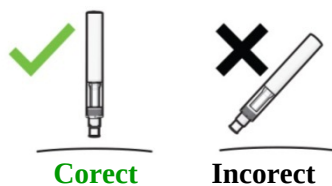


Figura G: susținerea penului

#### Administrarea injecției

##### Înainte de administrarea injecției, citiți următoarele

În timpul injecției veți auzi 2 **clicuri distincte**:

- o **Primul clic** indică faptul că injecția a **început**.
- o Câteva secunde mai târziu, un al **2-lea clic** va indica faptul că injecția este **aproape** finalizată.

Trebuie să țineți în continuare penul ferm apăsat pe piele, până când observați un **indicator verde** care umple fereastra și nu se mai mișcă.

#### 5. Începerea administrării injecției:

- Apăsați penul ferm pe piele pentru a începe injectarea (vezi Figura H).
- **Primul clic** indică faptul că injecția a început.
- **Țineți în continuare** penul apăsat ferm pe piele.
- **Indicatorul verde** arată stadiul injectării.

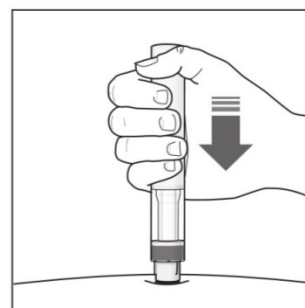


Figura H: începerea administrării injecției

#### 6. Finalizarea administrării injecției:

- Așteptați al **2-lea clic**. Acesta indică faptul că injecția este **aproape** finalizată.
- Asigurați-vă că **indicatorul verde** umple fereastra și nu se mai mișcă (vezi Figura I).
- Penul poate fi acum îndepărtat.

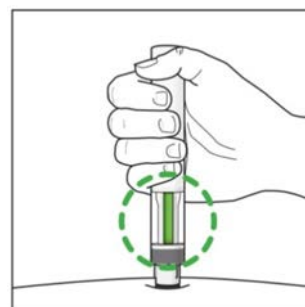
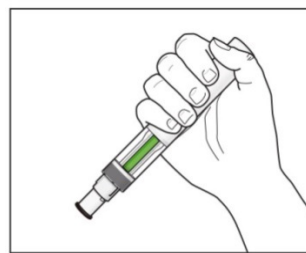


Figura I: finalizarea administrării injecției

#### După administrarea injecției

**7. Asigurați-vă că indicatorul verde umple fereastra (vezi Figura J):**

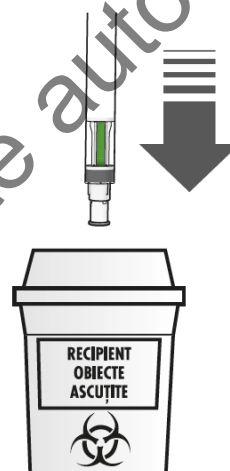
- Aceasta înseamnă că medicamentul a fost administrat. Contactați medicul dumneavoastră dacă indicatorul verde nu este vizibil.
- Se poate produce o ușoară sângerare la locul de injectare. Puteți realiza o ușoară presiune la nivelul locului de injectare cu un tampon sau compresă din bumbac, menținând-o timp de 10 secunde. Nu masați locul injectiei. Dacă este necesar, puteți acoperi locul de injectare cu un mic plasture adeziv.



*Figura J: verificarea indicatorului verde*

**8. Eliminarea penurilor utilizate:**

- Eliminați penurile utilizate într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (recipient care se poate închide, rezistent la înțepături). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a altor persoane, penurile utilizate nu trebuie niciodată reutilizate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.



**Dacă aveți nelămuriri, adresați-vă unui medic, farmacist sau asistent medical care este familiarizat cu Halimatoz.**