ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații privind siguranța. 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

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Hukyndra 40 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injectabilă).
Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Hukyndra în asociere cu metotrexat, este indicat pentru:
- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB-uri), inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți cărora nu li se administrase anterior cu metotrexat.

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

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

Artrită juvenilă idiopatică

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară
Hukyndra în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, la pacienți cu vârsta începând de la 2 ani, atunci când răspunsul la unul sau mai multe

medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Hukyndra 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 administrarea de adalimumab la pacienți cu vârsta sub 2 ani.

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

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)
Hukyndra este indicat în tratamentul SA active severe, la pacienți adulți, atunci când răspunsul la tratamentul convențional este inadecvat.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
Hukyndra 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

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

Psoriazis

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

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Hukyndra 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)

Hukyndra este indicat pentru tratamentul HS (acnee inversă) active, moderată până la severă, la 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

Hukyndra 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 și adolescenți

Hukyndra este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la

tratamentul nutrițional inițial și la medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colita ulcerativă

Hukyndra 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.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

Uveită

Hukyndra 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.

Uveita la copii și adolescenți

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Hukyndra trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Hukyndra. Înainte de inițierea tratamentului cu Hukyndra, medicii oftalmologi sunt sfătuiți să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experiență în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienții cărora li s-a administrat Hukyndra trebuie să primească Cardul de avertizare pentru pacient.

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

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

Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg, stilou injector (pen) preumplut 40 mg, seringă preumplută 80 mg și stilou injector (pen) preumplut 80 mg. Astfel, nu este posibil să administrați Hukyndra pacienților care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente cu adalimumab care oferă o astfel de opțiune.

Doze

Poliartrită reumatoidă
Doza recomandată de Hukyndra 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 Hukyndra.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Hukyndra. 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 Hukyndra 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 a determinat 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 Hukyndra recomandată pentru pacienții cu SA, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată.

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

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

Hidradenită supurativă (HS)
Doza recomandată de Hukyndra la pacienții adulți cu 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 Hukyndra. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Hukyndra, 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 Hukyndra 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (vezi pct. 5.1).

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

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

După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate. Ca alternativă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Hukyndra și semnele și simptomele bolii au reapărut, Hukyndra 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, conform ghidurilor de practică medicală.

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

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

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

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

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

Uveită
Doza de Hukyndra 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 Hukyndra 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 Hukyndra.

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică
Adalimumabul nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Copii și adolescenți

Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg, stilou injector (pen) preumplut 40 mg, seringă preumplută 80 mg și stilou injector (pen) preumplut 80 mg. Astfel, nu este posibil să se administreze Hukyndra la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente cu adalimumab care oferă o astfel de opțiune.

Artrită juvenilă idiopatică

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

Tabelul 1: Doza de Hukyndra pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

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

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

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

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

Tabelul 2: Doza de Hukyndra la pacienți cu artrită asociată entezitei

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

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

Artrita psoriazică și spondiloartrita axială, inclusiv spondilită anchilozantă

Pentru indicațiile SA și artrita psoriazică nu există date relevante privind administrarea adalimumabului la copii și adolescenți.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

Tabelul 3: Doza de Hukyndra la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Greutatea pacientului	Doza
15 kg până la <30 kg	-
≥30 kg	Doza inițială de 40 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu o 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 adalimumabului la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

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

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

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

Doza de Hukyndra 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 Hukyndra 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 Hukyndra. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Hukyndra, 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 este necesară întreruperea tratamentului cu Hukyndra, 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, administrarea adalimumabului nu este relevantă pentru această indicație.

Boală Crohn la copii și adolescenți

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

Tabelul 4: Doza de Hukyndra la pacienții copii și adolescenți cu boala Crohn

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu Săptămâna 4
<40 kg	• 40 mg în Săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2* În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu 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: • 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	-
≥40 kg	• 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu 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: • 160 mg în Săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

* Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg, stilou injector (pen) preumplut 40 mg, seringă preumplută 80 mg și stilou injector (pen) preumplut 80 mg. Astfel, nu este posibil să administrați Hukyndra pacienților care necesită mai puțin decât o doză completă de 40 mg.

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:
• <40 kg: 20 mg/kg pe săptămână
• ≥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 administrarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

Tabelul 5: Doza de Hukyndra pentru pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă

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

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

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

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

Uveita la copii și adolescenți

Doza de Hukyndra recomandată la pacienții copii și adolescenți cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 6). Hukyndra se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

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

Tabelul 6: Doza de Hukyndra la pacienții copii și adolescenți cu uveită

Greutatea pacientului	Doza
<30 kg	-
≥30 kg	40 mg la două săptămâni în combinație cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Hukyndra, 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 administrarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta <6 ani (vezi pct. 5.2).

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

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

Mod de administrare

Hukyndra se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată. Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg și stilou preumplut 40 mg, seringă preumplută 80 mg și stilou injector (pen) preumplut 80mg. Astfel, nu este posibil să se

administreze Hukyndra pacienților care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente cu adalimumab care oferă o astfel de opțiune.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.
- Tuberculoză activă sau alte infecții grave cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Infecții

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

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

Infecții grave
S-au raportat infecții grave, inclusiv sepsis cauzat de infecții bacteriene, micobacteriene, infecții micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza și pneomocistoza, 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 Hukyndra, 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 și rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe Cardul de avertizare pentru pacient. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Hukyndra 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 Hukyndra trebuie inițiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale.

Administrarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Hukyndra 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 cărora li s-a administrat 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 Hukyndra 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 Hukyndra. 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.

<u>Reactivarea hepatitei B</u>

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 au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Hukyndra, 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 Hukyndra trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea

terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Hukyndra trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susținere adecvat

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF, 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 Hukyndra 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 Hukyndra. 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 periodic, în timpul tratamentului cu Hukyndra, 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 administrarea adalimumabului. 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 Hukyndra trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat adalimumab, nu s-a evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea valorii imunoglobulinelor 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 cărora li s-au administrat antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În observațiile de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții cărora li s-au administrat 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 cărora li s-au administrat 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) cărora li s-au administrat antagoniști TNF (tratament inițiat la vârsta ≤18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariției afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții cărora li s-au administrat antagoniști TNF.

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

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

Înainte de începerea tratamentului cu Hukyndra și în timpul tratamentului, toți pacienții și mai ales pacienții cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienții cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA (Psoralen cu Ultra Violete A), 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 cărora li s-au administrat medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

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

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

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști 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 cărora li se administrează Hukyndra 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 Hukyndra trebuie luată în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat adalimumab sau 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.

La copii și adolescenți se recomandă, dacă este posibil, să fie aduși la zi cu imunizările, în concordanță cu recomandările ghidurile actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Hukyndra.

Pacienții cărora li s-a administrat Hukyndra pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. 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 injecție 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 cărora li s-a administrat adalimumab. Hukyndra trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Hukyndra este contraindicată în cazul insuficienței cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Hukyndra trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Hukyndra poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu adalimumab privind apariția bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Hukyndra dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Hukyndra 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 (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 cărora li s-a administrat adalimumab. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Hukyndra, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Vezi pct. „Vaccinări” de mai sus.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcină

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

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) cărora li s-a administrat adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC cărora nu li s-a administrat adalimumab. Criteriul final principal de evaluare a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR cărora li s-a administrat adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR cărora nu li s-a administrat adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC cărora li s-a administrat adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC cărora nu li s-a administrat adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare de evaluare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele cărora li s-a administrat adalimumab și cele cărora nu li s-a administrat 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 inhibării TNF. 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 injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptarea

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

Fertilitate

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumab a fost studiat la 9506 pacienți în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate și deschise pe o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei), precum și pacienți cu spondiloartrită axială (SA și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, HS și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6089 pacienți cărora li s-a administrat adalimumab și 3801 pacienți cărora li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat adalimumab și 5,4% pentru grupul de control.

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

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

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

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

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse
Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în Tabelul 7 de mai jos: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥ 1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100), rare (≥ 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 7: Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	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), Infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), Infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, Infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), Infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), Infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), Infecții micotice Infecții ale articulațiilor
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală) Infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), Infecții bacteriene Infecții ale ochilor Diverticulite[1)]
Tumori maligne, benigne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat, excluzând melanomul (inclusiv carcinomul cu celule bazale și carcinomul cu celule scuamoase), Tumori benigne

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Limfom**, Tumori solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), Melanom**
	Rare	Leucemie[1)]
	Cu frecvență necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T[1)], Carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat)[1)], Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), Anemie
	Frecvente	Leucocitoză Trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, Alergii (inclusiv alergie sezonieră)
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză[1)], Vasculită
	Rare	Anafilaxie[1)]
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Creșterea valorii serice a lipidelor
	Frecvente	Hipopotasemie, Creșterea acidului uric, Modificări ale concentrației serice a sodiului, Hipocalcemie, Hiperglicemie, Hipofosfatemie, Deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), Anxietate, Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), Migrenă, Compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident cerebrovascular[1)], Tremor, Neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, Tulburări de demielinizare (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré)[1)]

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, Conjunctivită Blefarită, Inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate, Țiuit în urechi
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic[1)], Aritmie, Insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, Înroșirea feței, Hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, Obstrucții vasculare arteriale, Tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	Astm Dispnee Tuse
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonar[1),] Boală pulmonară interstițială, Boală pulmonară interstițială, bronhopneumonie cronică obstructivă, Pneumopatie, Revărsat pleural[1)]
	Rare	Fibroză pulmonară[1)]
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală Greață și vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, Dispepsie Boală de reflux gastroesofagian, Sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, Disfagie, Edem facial
	Rare	Perforație intestinală[1)]
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creșterea valorii serice a enzimelor hepatice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, Steatoză hepatică, Creșterea bilirubinemiei

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
	Rare	Hepatită, Reactivare a hepatitei B[1)] Hepatită autoimună[1)]
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică[1)]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar)[1)], Urticarie, Echimoze (inclusiv purpură), Dermatită (inclusiv eczemă), Onicoclazie, Hiperhidroză Alopecie[1)], Prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, Leziuni
	Rare	Eritem polimorf[1)], Sindrom Stevens Johnson[1)], Edem angioneurotic[1)], Vasculită cutanată[1)], Reacția cutanată de tip lichenoid[1)],
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei[1)]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculare și osoase
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, Lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului[1)]
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiența renală Hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Tulburări de erecție
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, Edem, Febră[1)]
	Mai puțin frecvente	Inflamație

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
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 valorii serice a lactat dehidrogenazei
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate[2)]
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedură	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informații suplimentare se găsesc și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8
** inclusiv studiile deschise extinse
1) inclusiv datele din raportările spontane
2) În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutății corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) - 0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului.

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranță pentru pacienții cu HS cărora li s-a administrat adalimumab săptămânal a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumab.

Uveită

Profilul de siguranță pentru pacienții cu uveită cărora li s-a administrat adalimumab la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru adalimumab.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

Infecții
În studiile clinice pivot controlate la adulți și copii, rata infecțiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab și de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienții cărora li s-a administrat placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de rinofaringită, infecții de tract respirator superior și sinuzită. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecțiilor.

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

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

Afecțiuni maligne și tulburări 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. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 93 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 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 60 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 58,4 ani-pacienți.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulți cu adalimumab la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu SA, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, HS, 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 ne-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani–pacienți dintre 5291 pacienți cărora li s-a administrat adalimumab (interval de încredere 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 ne-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab (interval de încredere 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 cărora li s-a administrat adalimumab (interval de încredere 95%) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95%) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții cărora li s-a administrat 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 ne-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienți.

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

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții cărora li s-a administrat 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

cărora li s-a administrat adalimumab și la 8,1% din pacienții cărora li s-au administrat placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în Săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3441 cărora li s-a administrat adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Niciun pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-bililiare
În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu poliartrită reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea ALT ≥3 × LSN s-a întâlnit la 3,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat 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 ≥3 × LSN s-a întâlnit la 6,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab și la 1,3% dintre pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a ALT ≥3 × 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 de la 4 la 52 săptămâni. Creșterea ALT ≥3 × LSN s-a întâlnit la 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab și la 0,9% dintre pacienții din grupul control.

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

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

Nicio creștere a ALT ≥3 ×LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu adalimumab (doze 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 HS cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 16 săptămâni, creșterea ALT ≥3 × LSN s-a întâlnit la 0,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat adalimumab, expunerea mediană a fost de 166,5 zile și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, iar creșterea ALT ≥3 × LSN s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab și la 2,4% dintre pacienții din grupul control.

În studiul controlat de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă (N=93), care a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni (N=31) și ale unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână (N=32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și

de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=30), s-a observat creșterea ALT ≥3 X LSN la 1,1% (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice pentru toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții cărora li s-a administrat 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 comparativ cu administrarea de 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-α)
Codul ATC: L04AB04

Hukyndra este un medicament biosimilar. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://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 cărora li s-a administrat 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 HS 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 TNFα. La pacienții cărora li s-a administrat adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrita reumatoidă
Administrarea de adalimumab a fost evaluată la peste 3000 de 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, în regim dublu-orb, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 luni. Durerea la locul de injecție la administrarea de adalimumab 40 mg/0,4 ml a fost evaluată în două studii randomizate, încrucișate cu două perioade de control activ, în regim simplu-orb.

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

În Studiul PR II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta de 18 ani sau mai mare, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Dozele de 20 sau 40 mg de adalimumab au fost administrate prin injecție subcutanată 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 niciun alt medicament antireumatic modificator de boală.

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

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți cărora nu li se administraseră niciodată 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 cărora nu li s-a administrat anterior 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. După terminarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienți au fost înrolați într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

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

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 în Săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în Săptămâna 52. Studiile PR III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut drept criteriu primar final și modificarea calității vieții. Criteriul principal final de evaluare în studiile RP VI și VII a fost durerea la locul de injecție, imediat după injecție, măsurată folosind o scală VAS de la 0 la 10 cm.

Răspuns ACR
Procentul de pacienți cărora li s-a administrat 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 40mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8: Răspunsuri ACR în cadrul studiilor controlate cu placebo (procentul de pacienți)

Răspuns	**Studiul PR I[a]****		**Studiul PR II[a]****		**Studiul PR III[a]****	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=63	Placebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	4,5%	23,2%

[a] Studiul PR I la 24 de săptămâni, studiul PR II, la 26 de săptămâni, și studiul PR III, la 24 și 52 de săptămâni
[b] 40 mg adalimumab administrat o dată la două săptămâni
[c] MTX = metotrexat
**p <0,01, adalimumab *versus* placebo

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de 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 ACR50 și 41 pacienți (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 de pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 de pacienți (79%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 de pacienți (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 de pacienți (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

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

În studiile PR I-IV, pacienții cărora li s-a administrat 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, cărora nu li s-a administrat anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi Tabelul 9)

Tabelul 9: Răspunsurile ACR în studiul AR V (Procent din pacienți)

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

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

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

În săptămâna 52, 42,9% din pacienții cărora li s-a administrat un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) <2,6) comparativ cu 20,6% din pacienți cărora li s-a administrat metotrexat în monoterapie și 23,4% din pacienții cărora li s-a administrat 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 de subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisiune la 10 ani.

Răspuns radiografic
În studiul PR III, în care pacienții cărora li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții cărora li s-a administrat doar metotrexat (vezi Tabelul 10).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienți, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 8 și 10 ani. Au fost evaluați radiografic, la 8 ani, 81 din 207 de pacienți cărora li s-a administrat inițial 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceștia, 48 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. Au fost evaluați radiografic, la 10 ani, 79 din 207 de pacienți cărora li s-a administrat inițial 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceștia, 40 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin.

Tabelul 10: Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III

	Placebo/ MTX[a]	**Adalimumab/MTX 40 mg la fiecare două săptămâni**	**adalimumab/MTX (Interval de încredere 95%[b])**	**Valoarea p**
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
Scor JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexat
[b] Intervale de încredere de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.
[c] Pe baza analizei scorurilor
[d] Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrugerea structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11: Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX n=257 (95% Interval de încredere	**Adalimumab n=274 (95% Interval de încredere**	**Adalimumab/MTX n=268 (95% Interval de încredere**	**valoare p-[a]**	**valoare p-[b]**	**valoare p-[c]**
Scor Sharp Total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Scor de uzură	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Scor JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a Scorului Sharp Total de ≤ 0,5) a fost semnificativ mai mare în grupul căruia i s-au administrat concomitent adalimumab și metotrexat (63,8% și respectiv 61,2%) comparativ cu grupul căruia i s-a administrat metotrexat în monoterapie (37,4% și respectiv 33,5%, p <0,001) și grupul căruia i s-a administrat 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 Questionaire–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 adalimumabului din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenței 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 (p <0,001) 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. La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

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

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)
În două studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, placebo-controlate, cu o durată de 24 de săptămâni, li s-a administrat adalimumab 40 mg, din două în două săptămâni, 393 de pacienți cu SA activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost de 6,3 pentru toate grupurile) care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul obișnuit. 79 de pacienți (20,1%) cărora li s-a administrat concomitent medicamente antireumatice modificatoare de boală și 37 de pacienți (9,4%) cărora li s-au administrat glucocorticoizi. Perioada de studiu în regim orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienții cărora li s-a administrat tratament cu adalimumab 40 mg administrat subcutanat din

două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecților (n=215, 54,7%) care nu au atins ASAS 20 în săptămâna 12, 16 sau 20, li s-a administrat adalimumab 40 mg săptămânal subcutanat 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 SA cărora li s-a administrat adalimumab comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 săptămâni (Tabelul 12).

Tabelul 12: Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat - studiul I
Reducerea semnelor și simptomelor

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

***,** Semnificativ statistic la p < 0,001, <0,01 pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo în săptămânile 2, 12 și 24
[a] Evaluare în SA
[b] Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienții cărora li s-a administrat 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 în regim dublu-orb, randomizat, placebo-controlat la 82 de pacienți adulți cu SA activă.

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

Studiul I nr-axSpa

În Studiul I nr-axSpA, un studiu randomizat, în regim 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 activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost 6,4 pentru pacienții cărora li s-a administrat adalimumab și 6,5 pentru cei cărora le-a fost administrat placebo), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la 1 AINS ori o contraindicație pentru AINS.

Treizeci și trei pacienți (18%) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 146 pacienți (79%) cu AINS, la momentul inițial. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienții cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg, administrată subcutanat din două în două săptămâni, până la o perioadă adițională de până la 144 săptămâni. Rezultatele din Săptămâna 12 au indicat ameliorarea semnificativă statistic a semnelor și simptomelor de nr-axSpa activ la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab comparativ cu placebo (Tabelul 13).

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

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

[a] Evaluare conform Societății Internaționale de Spondiloartrită
[b] Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante
[c] Scorul de activitate a spondilitei anchilozante
[d] modificare medie față de valoarea inițială
[e] n=91 placebo și n=87 adalimumab
[f] Proteina C-reactivă sensibilitate mare (mg/l)
[g] n=73 placebo și n=70 adalimumab
[h] Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada
[i] n=84 placebo și adalimumab
[j] n=82 placebo și n=85 adalimumab
***,** Semnificativ statistic la p <0,001, <0,01 și respectiv <0,05 pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo.

În extensia deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat adalimumab până la săptămâna 156 și respectiv săptămâna 104.

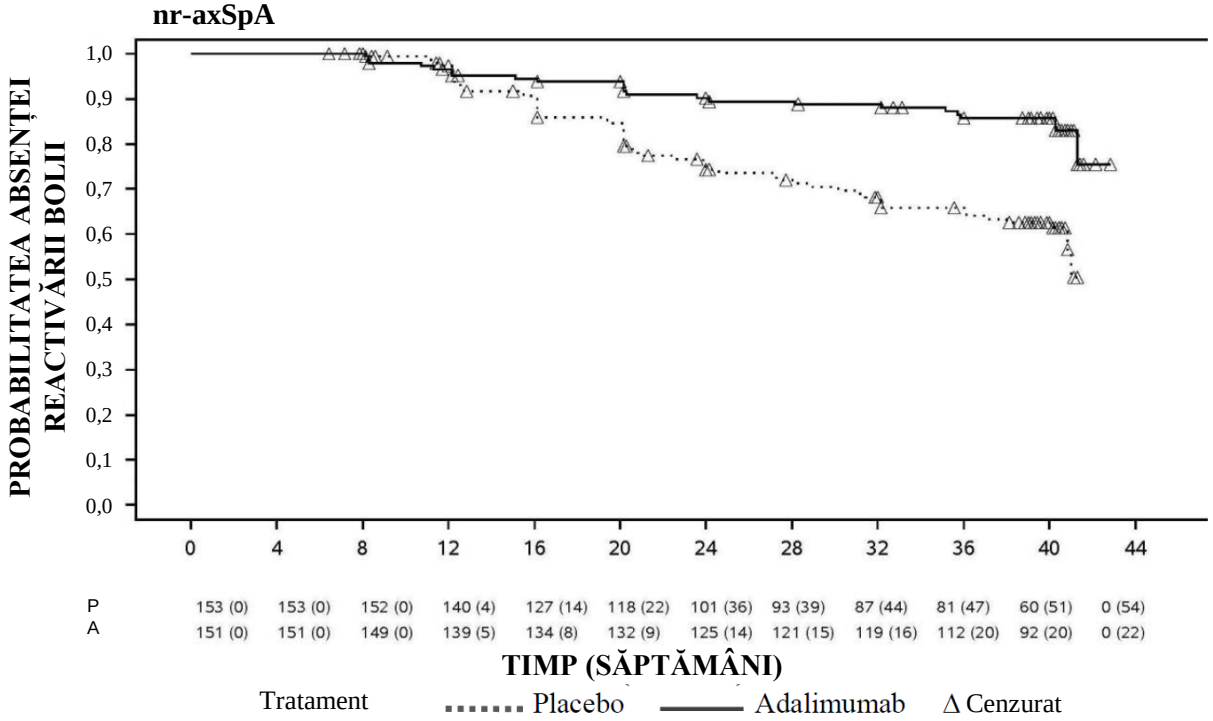
Calitatea vieții și funcționalitatea articulară
Au fost evaluate calitatea vieții în relație cu sănătatea și starea fizică, utilizând chestionarele HAQ-S și SF-36. Comparativ cu placebo, adalimumab a arătat o îmbunătățire semnificativ statistică mai mare în scorul total HAQ-S și scorul componentei fizice 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 2 AINS sau o intoleranță sau contraindicație pentru AINS, timp în care li s-a administrat 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 remisiune susținută timp de cel puțin 12 săptămâni (N=305) (ASDAS <1,3 în săptămânile 16, 20, 24 și 28) în timpul perioadei deschise au fost apoi randomizați pentru a primi fie un tratament continuu cu adalimumab 40 mg la două săptămâni (N = 152) fie placebo (N = 153) timp de încă 40 de săptămâni în perioada dublu-orb, placebo-controlată (durata totală a studiului este de 68 săptămâni). Subiecții la care s-a reactivat boala în perioada dublu-orb au primit tratament de salvare cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni.

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

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier care sintetizează 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 remisiunea (ASDAS <1,3) după

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

Tabelul 14: Răspunsul privind eficacitatea în perioada controlată cu placebo în Studiul II nr-axSpA

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

[a]Evaluare conform Societății Internaționale de Spondiloartrită
[b]Valoarea inițială este definită ca valoare inițială în perioada deschisă atunci când pacienții au boală activă.
[c] Scorul de activitate a spondilitei anchilozante
[d] Reactivarea parțială este definită ca ASDAS ≥1,3, dar <2,1 la 2 vizite consecutive.
***, ** Semnificativ statistic la p <0,001 și respectiv p <0,01, pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo.

Artrită psoriazică
În două studii clinice controlate cu placebo, 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 de pacienți în studiul extins deschis, în 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 SA, datorită numărului mic de pacienți evaluați.

Tabelul 15: Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo-controlate privind artrita psoriazică (Procentul de pacienți)

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

***p <0,001 pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo
* p <0,05 pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo
N/A nu este cazul

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

În studiile cu privire la artrita psoriazică au fost controlate modificările radiologice. S-au efectuat radiografii ale mâinii, încheieturilor mâinii și ale picioarelor în faza inițială și în săptămâna 24 în timpul perioadei în regim 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 ± AS) 0,8 ± 2,5 la grupul căruia i s-a administrat placebo (în săptămâna 24) comparativ cu 0,0 ± 1,9; (p <0,001) la grupul căruia i s-a administrat adalimumab (în săptămâna 48).

Din pacienții cărora li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat 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, în regim dublu-orb, la pacienții adulți cu plăci cronice de psoriazis (cu interesare a BSA (Aria de suprafață corporală) ≥10% și Indicele de Severitate a Suprafețelor de Psoriazis (PASI) ≥12 sau ≥10) care erau candidați la un tratament sistemic sau fototerapie. 73% dintre 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 în regim 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 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 de pacienți *față de* administrarea 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 PASI 50 în Săptămâna 8 și/sau 12 nu au utilizat doze suplimentare crescute. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 19,7 și scorul inițial PGA a fost clasificat de la „ușor” (< 1%), la „moderat” (48%), la „sever” (46%) și la „foarte sever” (6%).

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

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

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

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

Tabelul 17: Studiul II (CHAMPION) Psoriazis - Rezultatele privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=108 n (%)**
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[c, d]
PGA: Normal/minim	6 (11,3)	33 (30)	79 (73,1)[a, b]
[a] p <0,001 adalimumab comparativ cu placebo [b] p <0,001 adalimumab comparativ cu metotrexat [c] p <0,01, adalimumab comparativ cu placebo [d] p <0,05 adalimumab comparativ cu 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 reluarea tratamentului.

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

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 de 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 comparativ cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4% (92/349) și 37,8% (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni (1x/2 săpt.), 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. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 de săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 18). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA ≥10% (60% dintre pacienți) și BSA <10% și ≥ 5% (40% dintre pacienți)).

Tabelul 18: Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 de săptămâni

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

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

Hidradenită supurativă
Eficacitatea și siguranța adalimumab au fost evaluate în studii randomizate, în regim dublu-orb, comparativ cu placebo și într-un studiu deschis extins la pacienți adulți cu 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, pacienților li s-a administrat 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 administrarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienții cărora li s-a administrat 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, pacienților li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat 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 li se administreze 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 căreia i s-a administrat 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 cărora li s-a administrat adalimumab a atins HiSRC *comparativ cu* placebo. În Săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 19). La pacienții cărora li s-a administrat adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 19: Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, studiile I și II pentru HS

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

* p < 0,05, ***p < 0,001, adalimumab *comparativ cu* placebo
[a] Dintre toți pacienții randomizați.
[b] Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥3, pe Scala de Evaluare Numerică 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată.

Tratamentul cu adalimumab 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor și drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I și HS-II, procente de

aproximativ două ori mai mari de pacienți din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0% comparativ cu respectiv 11,4%) și drenajul fistulelor (30,0% comparativ cu respectiv 13,9%), comparativ cu cei din grupul adalimumab.

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

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

Tabelul 20: Procentul pacienților[a] care au atins HisCR[b] în Săptămânile 24 și 36 după schimbarea tratamentului de la adalimumab administrat săptămânal în Săptămâna 12

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

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

b 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 cărora li s-a administrat tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HiSRC a fost de 68,3% în săptămâna 4 și de 65,1% în săptămâna 96. Tratamentele pe perioade mai lungi cu adalimumab 40 mg săptămânal timp de 96 de săptămâni nu au evidențiat noi aspecte legate de siguranță.

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

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

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

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

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

Tabelul 21: Inducerea remisiunii clinice și răspunsul (Procentul pacienților)

	Studiul BC I: Pacienți cărora nu li s-a administrat infliximab			**Studiul BC II: Pacienți cărora li s-a administrat anterior infliximab**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Săptămâna 4					
Remisiune 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 remisiune asemănătoare s-au observat în Săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Dintre cei cu răspuns clinic în Săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiunii și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 22. Rezultatele remisiunii 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 căruia i s-a administrat adalimumab comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo.

Tabelul 22: Menținerea remisiunii clinice și răspunsul (Procentul pacienților)

	Placebo	**40 mg adalimumab o dată la două săptămâni**	**40 mg adalimumab săptămânal**
Săptămâna 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisiune clinică	17%	40%*	47%*
Răspuns clinic (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienți cu remisiune fără steroizi pentru ≥90 zile[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Săptămâna 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisiune clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienți cu remisiune fără steroizi pentru ≥90 zile[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

**p <0,02 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor
[a] Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

Dintre pacienții care nu au răspuns în Săptămâna 4, 43% dintre pacienții cărora li s-a administrat în continuare adalimumab, au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30% dintre pacienții cărora li s-a administrat 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 de pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de 3 ani de tratament în regim deschis cu adalimumab. 88 și respectiv 189 pacienți au continuat să fie în remisiune clinică. La 102 și respectiv 233 de pacienți s-a menținut răspunsul clinic (CR-100).

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

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

În studiul CU-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 remisiunii au fost evaluate în săptămâna 8 și pentru menținerea remisiunii în Săptămâna 52.

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

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

Tabelul 23: Răspuns, remisiune și vindecarea mucoasei în studiul CU-II (Procentul pacienților)

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

Remisiunea clinică este scor Mayo ≤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 ≥1 sau o valoare absolută a SSR de 0 sau 1;
*p <0,05 pentru adalimumab *versus* perechile de comparație placebo
**p < 0,001 pentru adalimumab *versus* perechile de comparație placebo
[a] Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

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

În studiul CU-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 remisiunea în Săptămâna 52 în grupul căruia i s-a administrat placebo și 10% în grupul căruia i s-a administrat adalimumab.

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

Rata spitalizării
Pe perioada a 52 de săptămâni, în studiile CU-I și CU-II s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze și legate de CU pentru brațul de pacienți cărora li s-a administrat adalimumab comparativ cu brațul de pacienți cărora li s-a administrat placebo. În grupul pacienților cărora li s-a administrat adalimumab, numărul spitalizărilor din orice cauze a fost 0,18 pe an-pacient comparativ cu 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienți cărora li s-a administrat 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 CU-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătățirea scorului Chestionarului Bolilor Inflamatorii Intestinale (IBDQ).

Uveită
În două studii randomizate, în regim 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 cărora li s-a administrat 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 li s-a administrat tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Tuturor pacienților li s-a administra la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi

la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 15.

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

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

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

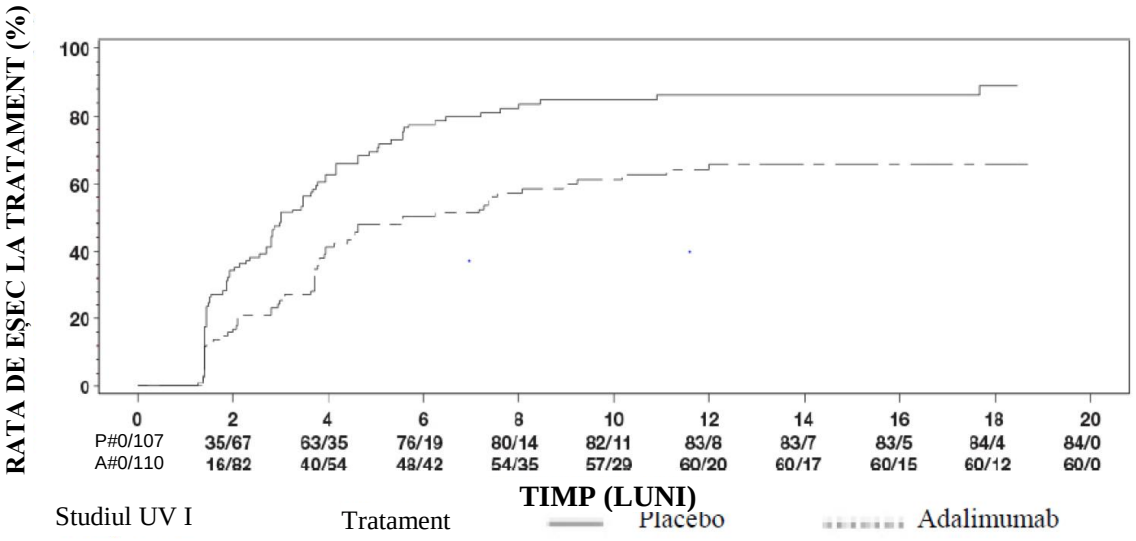
Răspuns clinic
Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 24). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2).

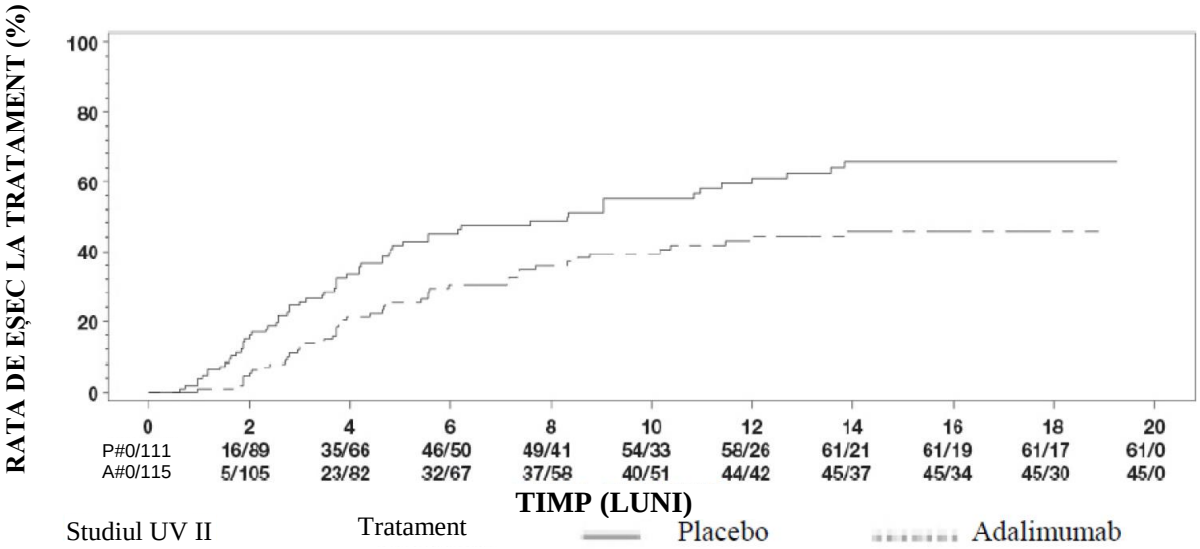
Tabelul 24: Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză **Tratament**	**N**	**Eșec N (%)**	**Timp median până la eșec (luni)**	**SR[a]**	**IÎ 95% pentru SR[a]**	***valoarea* p[b]**
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	<0,001
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.
[a] IR (indice de risc) pentru adalimumab, comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporțională a riscului, având ca factor tratamentul.
[b] Valoare p bilaterală din testul de rang logaritmic.
[c] NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate dintre subiecții cu risc au avut un eveniment.

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





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

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

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

studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

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

Imunogenitate

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

Copii și adolescenți

Artrită idiopatică juvenilă (AIJ)

Artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară (AIJp)
Siguranța și eficacitatea adalimumabului la copiii 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 adalimumabului într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul căruia i s-a administrat 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 tratamentului de studiu. Pacienților li s-a administrat doza nemodificată de medicamente AINS și/sau prednison (0,2 mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, tuturor pacienților li s-a administrat adalimumab 24 mg/m^2 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 25.

Tabelul 25: Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza de adalimumab administrată în timpul fazei OL LI

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

Pacienții care au avut răspuns ACR 30 pediatric în săptămâna 16 au îndeplinit condițiile să fie randomizați în faza dublu orb (DO) și li s-a administrat fie adalimumab 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 de săptămâni suplimentare, sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutățirea cu 30% de la faza inițială a 3 din 6 criterii principale ale scorului ACR pediatric, 2 articulații active și o îmbunătățire

cu 30% a cel mult 1 din cele 6 criterii. După 32 de săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienții au îndeplinit condițiile să fie înrolați în faza deschisă prelungită.

Tabelul 26: Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară

Stadiu	**MTX**		**Fără MTX**	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultatele eficacității				
Dublu-orb 32 de săptămâni	**Adalimumab MTX (N = 38)**	**Placebo/MTX (N = 37)**	**Adalimumab (N = 30)**	**Placebo (N = 28)**
Reactivarea bolii la sfârșitul celor 32 săptămâni[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43.3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Timp median până la reactivarea bolii	>32 de săptămâni	20 de săptămâni	>32 de săptămâni	14 săptămâni

[a] Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în Săptămâna 48 semnificativ mai mare față de cel al pacienților din grupul placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Printre pacienții care au răspuns în Săptămâna 16 (n =144), răspunsul ACR 30/50/70/90 pediatric s-a menținut până la șase ani, în faza deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat 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, comparativ cu adalimumab în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă administrarea adalimumabului în asociere cu MTX și utilizarea adalimumabului în monoterapie la pacienții pentru care administrarea de MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIJp II

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric în regim deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 și 4 ani, sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea <15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienților li s-a administrat adalimumab 24 mg/m2 suprafață corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puțin 24 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 PedACR 30 a fost 93,5% și respectiv 90%, utilizând datele observate. Procentul pacienților cu PedACR 50/70/90 în Săptămâna 12 și Săptămâna 24 a fost 90,3%/61,3%/38,7% și respectiv 83,3%/73,3%/36,7%. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în Săptămâna 24 (n =27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat a adalimumab în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 de pacienți au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei
Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb la 46 pacienți copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp

de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m^2 suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă (OL) timp în care pacienții au utilizat adalimumab 24 mg/m^2 subcutanat suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni, timp de încă 192 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în săptămâna 12 în ceea ce 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 cărora li s-a administrat 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 (NAA), numărul articulațiilor umflate (NAU), răspuns PedACR50 și răspuns PedACR 70.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți
Eficacitatea adalimumab a fost evaluată într-un studiu randomizat, în regim 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 (SC) sau >10% interesare SC cu leziuni foarte groase, sau PASI ≥20, sau PASI ≥10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic și helioterapie sau fototerapie

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

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

	MTX[a] N=37	**Adalimumab 0,8 mg/kg la două săptămâni N=38**
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Normal/minim[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] MTX = metotrexat [b] p=0,027, adalimumab 0.8 mg/kg *comparativ cu* MTX [c] p=0,083, adalimumab 0.8 mg/kg *versus* MTX		

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

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

Hidradenită supurativă la adolescenți
Nu s-au desfășurat studii clinice cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Eficacitatea adalimumab pentru tratamentul pacienților adolescenți cu HS este preconizată pe baza unei relații de eficacitate și expunere demonstrată la pacienții adulți HS și probabilitatea ca evoluția bolii, patofiziologia și efectele substanței active să fie substanțial asemănătoare cu cea a adulților 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 secțiunea 5.2).

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

Tuturor pacienților li s-a administrat 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 cum este prezentat în Tabelul 28.

Tabelul 28: Tratament de întreținere

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

Rezultatele eficacității
Criteriul principal final de evaluare a fost remisiunea clinică în Săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤10.

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

Tabelul 29: Studiul pediatric privind CD-ul, Remisiunea clinică PCDAI și răspunsul

	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95	Valoarea p
Săptămâna 26			
Remisiune clinică	38,7%	28,4%	0,075
Răspuns clinic	59,1%	48,4%	0,073
Săptămâna 52			
Remisiune clinică	33,3%	23,2%	0,100
Răspuns clinic	41,9%	28,4%	0,038
* Valoare p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă.			

Tabelul 30: Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisiunea fistulei

	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni	Valoarea P[1]
Întreruperea corticosteroizilor	**N= 33**	**N=38**	
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea imunomodulatoarelor[2]	**N=60**	**N=57**	
Săptămâna 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisiunea fistulei[3]	**N=15**	**N=21**	
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40.0%	23,8%	0,303

[1] Valoarea p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă.
[2] Tratamentul cu medicamente imunosupresoare trebuie întrerupt în sau după Săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile de răspuns clinic.
[3] definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul inițial la cel puțin 2 vizite consecutive post-inițiale

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în săptămâna 26 și 52 în Indicele de 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 la copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea adalumumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care au intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducere a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în 3:2 pentru a primi tratament dublu-orb cu adalimumab la o doză de inducere de 2,4 mg/kg (maxim 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maxim 80 mg) în Săptămâna 2, în perioada de inducere a studiului; sau o doză de inducere de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. În urma unui amendament la designul studiului, cei 16 pacienți care s-au înrolat în perioada de inducere au primit tratament în regim deschis cu adalimumab la doza de inducere de 2,4 mg/kg (maxim 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maxim 80 mg) în Săptămâna 2.

În Săptămâna 8, 62 de pacienți care au demonstrat răspuns clinic per Scor Mayo parțial (SPM; definit ca o scădere a SPM ≥2 puncte și ≥30% față de Vizita inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maxim 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg la fiecare două săptămâni. Înainte de un amendament la designul studiului, 12 pacienți suplimentari care au demonstrat răspuns clinic per SPM au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

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

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

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

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

Tabelul 31: Remisiunea clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab[a] Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Adalimumab[b, c] Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisiune clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
[a] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
Nota 1: Ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6
Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare

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

Tabelul 32: Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab[a] **Maximum 40 mg la două săptămâni** N=31	**Adalimumab[b]** **Maximum of 40 mg la două săptămâni** N=31
Remisiune clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisiune clinică la pacienții în remisiune conform PMS în Săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisiune fără corticosteroizi în Săptămâna 8 Respondenți SPM[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni
[c] La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial
Notă: Pacienți cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratamentul de reinducție sau de întreținere au fost considerați fără răspuns pentru criteriile finale de evaluare din Săptămâna 52

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

Tabelul 33: Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Adalimumab[a] Maxim 160 mg în Săptămâna 0 / Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Adalimumab[b,c] Maxim 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisiune clinică conform PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Adalimumab[d] Maxim 40 mg la o dată la două săptămâni N=31	**Adalimumab[e] Maxim 40 mg** N=31
Remisiune clinică conform PUCAI la pacienții cu răspuns PMS din Săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții cu răspuns PMS din Săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
[c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni
Nota 1: Ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6
Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare
Nota 3: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52

Dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab care au primit tratament de reinducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33%) au obținut răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții
S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile cărora li s-a administrat adalimumab.

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

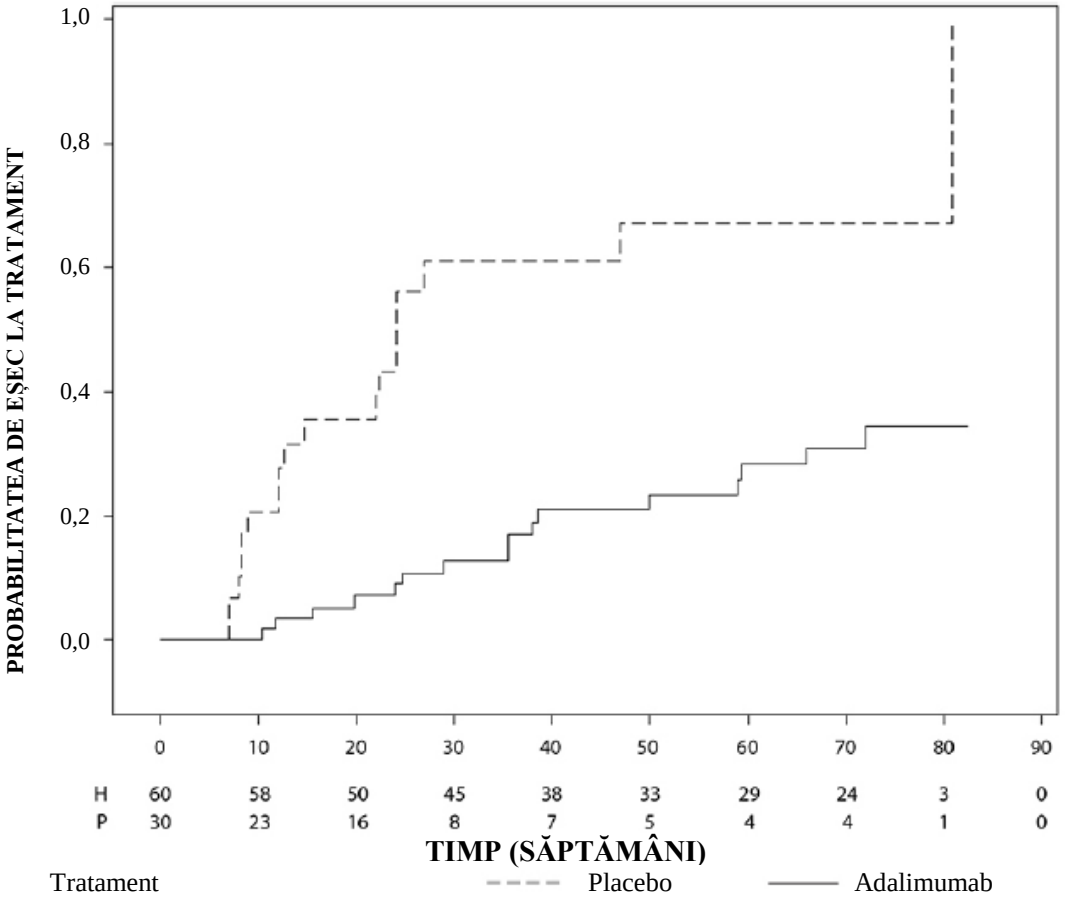
Uveita la copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, în regim dublu orb, randomizat, la 90 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la <18 ani cu AJI asociată cu uveită anterioară non-infecțioasă activă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel

puțin 12 săptămâni. Pacienților li s-a administrat fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau <30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.

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

Răspuns clinic
Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la eșecul tratamentului, comparativ cu placebo (a se vedea Figura 3, p <0,0001 din testul de rang logaritmic). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții cărora li s-a administrat placebo, în timp ce la subiecții cărora li s-a administrat adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat, deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (RR = 0,25 [IÎ 95%: 0,12; 0,49]).

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



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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție
După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii desfășurate cu produsul de

referință în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 g/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^2 (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^2, concentrațiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumabului au fost de 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat 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^2 (până la maxim 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentrațiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumabului (valori măsurate în săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 µg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de 11,8 ± 4,3 µg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

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

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

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

Pacienții adulți cu HS cărora li s-a administrat 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 g/ml de inițiere la doza de încărcare adalimumab 80 mg în Săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg în Săptămâna 2. La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 g/ml de inițiere la doza de încărcare adalimumab 160 mg în Săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în Săptămâna 2. S-a observat la pacienții cu boală Crohn cărora li s-a administrat 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 (± DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab atinse în Săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 µg/ml pentru pacienții cu greutatea ≥40 kg (160/80 mg) și 10,6 ± 6,1 µg/ml pentru pacienții <40 kg (80/40 mg).

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

În timpul perioadei de 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 minime medii la starea de echilibru de aproximativ 8 µg/ml.

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

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

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

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

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

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

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

Eliminare

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

Insuficiență hepatică sau renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomolgus cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale feților datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate și nicio evaluare standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂTI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Zaharoză
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Sodiu hidroxid (pentru ajustarea Ph-ului)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra seringa preumplută sau stiloul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Seringa preumplută unică sau stiloul preumplut poate fi depozitat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o perioadă de până la 30 zile. Seringa preumplută sau stiloul preumplut trebuie să fie ferit de lumină și aruncat dacă nu este utilizat în perioada de 30 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
0,4 ml soluție injectabilă în seringă din sticlă de tip I la care a fost fixat un ac de calibrul 29, flanșe extinse pentru degete și protecție pentru ac și un dop al pistonului (cauciuc bromobutilic).

Mărimi de ambalaj: 1, 2 sau 6 seringi preumplute ambalate într-un blister din PVC/PE cu 1, 2 sau 6 tampoane cu alcool.

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

0,4 ml soluție injectabilă în sistem de injectare preumplut cu ac (autoinjector) care conține o seringă de sticlă de tip I preumplută, la care a fost fixat un ac de calibrul 29 și un dop al pistonului (cauciuc bromobutilic). Stiloul este un dispozitiv mecanic de injecție de unică utilizare, nereutilizabil, portabil.

Mărimi de ambalaj: 1, 2 sau 6 stilouri preumplute ambalate într-un blister din PVC/PE cu 1, 2 sau 6 tampoane cu alcool.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Vilbel Bad
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/21/1589/001
EU/1/21/1589/002
EU/1/21/1589/003

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

EU/1/21/1589/004
EU/1/21/1589/005
EU/1/21/1589/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații privind siguranța. 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

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Hukyndra 80 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare doză unică în seringă preumplută de 0,8 ml conține 80 mg adalimumab.

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Fiecare doză unică în stilou injector preumplut de 0,8 ml conține adalimumab 80 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injectabilă).
Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

Hukyndra în asociere cu metotrexat, este indicat pentru:
- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB-uri), inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți cărora nu li se administrase anterior cu metotrexat.

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

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

Psoriazis

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

Hidradenită supurativă (HS)

Hukyndra este indicat pentru tratamentul HS (acnee inversă) active, moderată până la severă, la 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

Hukyndra 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 și adolescenți

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

Colita ulcerativă

Hukyndra 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.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

Uveită

Hukyndra 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.

Uveita la copii și adolescenți

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Hukyndra trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Hukyndra. Înainte de inițierea tratamentului cu Hukyndra, medicii oftalmologi sunt sfătuiți să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experiență în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienții cărora li s-a administrat Hukyndra trebuie să primească Cardul de avertizare pentru pacient.

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

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

Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg, stilou injector (pen) preumplut 40 mg, seringă preumplută 80 mg și stilou injector (pen) preumplut 80 mg. Astfel, nu este posibil să administrați Hukyndra pacienților care necesită mai puțin decât o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente cu adalimumab care oferă o astfel de opțiune.

Doze

Poliartrita reumatoidă
Doza recomandată de Hukyndra 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 Hukyndra.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Hukyndra. 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 Hukyndra 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.

Psoriazis
Doza de Hukyndra 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. Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și/sau stilou preumplut este disponibil pentru doza de întreținere.

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

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

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

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

Boală Crohn
La inițierea tratamentului, doza de Hukyndra 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 formă de două injecții a 80 mg într-o zi sau sub formă de o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg în Săptămâna 2, cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate. Ca alternativă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Hukyndra și semnele și simptomele bolii au reapărut, Hukyndra 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, conform ghidurilor de practică medicală.

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

Colita ulcerativă
Dozele de Hukyndra 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 formă de două injecții a 80 mg într-o zi sau sub formă de o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive) și 80 mg în Săptămâna 2. După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate.

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

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

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

Uveită
Doza de Hukyndra 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. Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și/sau stilou preumplut este disponibil pentru doza de întreținere. Experiența legată de inițierea tratamentului cu adalimumab în monoterapie este limitată. Tratamentul cu Hukyndra 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 Hukyndra.

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

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Copii și adolescenți
Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg, stilou injector (pen) preumplut 40 mg, seringă preumplută 80 mg și stilou injector (pen) preumplut 80mg. Astfel, nu este posibil să se administreze Hukyndra la copii și adolescenți, care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente cu adalimumab care oferă o astfel de opțiune.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenţi

Siguranța și eficacitatea adalimumab la copiii cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Doza de Hukyndra recomandată este de maxim 40 mg per doză.

Hidradenita supurativă la adolescenţi (de la vârsta de 12 ani, cu o greutate de cel puţin 30 kg)

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

Doza de Hukyndra 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 Hukyndra 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 Hukyndra. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Hukyndra, 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 este necesară întreruperea tratamentului cu Hukyndra, 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, administrarea adalimumabului nu este relevantă pentru această indicație.

Boală Crohn la copii și adolescenţi

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

Tabelul 1: Doza de Hukyndra la pacienții copii și adolescenți cu boala Crohn

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu Săptămâna 4*
<40 kg	• 40 mg în Săptămâna 0 și 20 mg în Săptămâna 2* În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu 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: • 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2	-
≥40 kg	• 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu 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: • 160 mg în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

* Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg, stilou injector (pen) preumplut 40 mg, seringă preumplută 80 mg și stilou injector (pen) preumplut 80mg. Astfel, nu este posibil să administrați Hukyndra pacienților care necesită mai puțin decât o doză completă de 40 mg.

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:
- ≥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 administrarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

Tabelul 2. Doza de Hukyndra pentru pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă

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

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

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

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

Uveita la copii și adolescenți

Doza de Hukyndra recomandată la pacienții copii și adolescenți cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 3). Hukyndra se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

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

Tabelul 3: Doza de Hukyndra la pacienții copii și adolescenți cu uveită

Greutatea pacientului	Doza
<30 kg	-
≥30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Hukyndra, 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 administrarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta <6 ani (vezi pct. 5.2).

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

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

Mod de administrare

Hukyndra se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată. Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg, stilou injector (pen) preumplut 40 mg, seringă preumplută 80 mg și stilou injector (pen) preumplut 80mg. Astfel, nu este posibil să administrați Hukyndra pacienților care necesită mai puțin decât o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente cu adalimumab care oferă o astfel de opțiune.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.
- Tuberculoză activă sau alte infecții grave cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Infecții

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

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

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

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

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

Înainte de inițierea tratamentului cu Hukyndra, 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 și rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe Cardul de avertizare pentru pacient. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Hukyndra 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 Hukyndra trebuie inițiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale

Administrarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Hukyndra 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 cărora li s-a administrat 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 Hukyndra 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 Hukyndra. 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 au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Hukyndra, 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 Hukyndra trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Hukyndra trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susținere adecvat

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF, 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 Hukyndra 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 Hukyndra. 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 periodic, în timpul tratamentului cu Hukyndra, 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 administrarea adalimumabului. 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 Hukyndra trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător

Imunosupresie

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

Afecțiuni maligne și tulburări 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 cărora li s-au administrat antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În observațiile de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții cărora li s-au administrat 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 cărora li s-au administrat 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) cărora li s-au administrat cu antagoniști TNF (tratament inițiat la vârsta ≤18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariției afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții cărora li s-au administrat antagoniști TNF.

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

Înainte de începerea tratamentului cu Hukyndra și în timpul tratamentului, toți pacienții și mai ales pacienții cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienții cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA (Psoralen cu Ultra Violete A), 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 cărora li s-au administrat medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând administrarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat 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 al gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC, precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul intens.

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

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști 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 Hukyndra 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 Hukyndra trebuie luată în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat adalimumab sau 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.

La copii și adolescenți se recomandă, dacă este posibil, să fie aduși la zi cu imunizările, în concordanță cu recomandările ghidurile actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Hukyndra.

Pacienții cărora li s-a administrat Hukyndra pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. 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 injecție 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 cărora li s-a administrat adalimumab. Hukyndra trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Hukyndra este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Hukyndra trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Hukyndra poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu adalimumab privind apariția bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Hukyndra dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului

ca urmare a tratamentului cu Hukyndra 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 (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 cărora li s-a administrat adalimumab. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Hukyndra, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Vezi pct. „Vaccinări” de mai sus.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcină

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

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) cărora li s-a administrat adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC cărora nu li s-a administrat adalimumab. Criteriul final principal de evaluare a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR cărora li s-a administrat adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR cărora nu li s-a administrat adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC cărora li s-a administrat adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC cărora nu li s-a administrat adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare de evaluare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele cărora li s-a administrat adalimumab și cele cărora nu li s-a administrat 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 inhibării TNF. 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 injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Informații limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici, cu prezența adalimumab în laptele uman la concentrații de 0,1% până

la 1% din concentrația prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale și au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, Hukyndra poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniștii TNF, cum este adalimumab, afectează sistemul imunitar și administrarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecțiilor și a cancerului. S-au raportat, de asemenea, la administrarea de adalimumab, infecții letale și amenințătoare de viață (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 copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în Tabelul 4: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și <1/100), rare (≥ 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 4: 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), Infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), Infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), Infecții ale urechii, Infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), Infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), Infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), Infecții micotice, Infecții ale articulațiilor
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), Infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), Infecții bacteriene, Infecții ale ochilor, Diverticulite[1)]
Tumori maligne, benigne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat, excluzând melanomul (inclusiv carcinomul cu celule bazale și carcinomul cu celule scuamoase), Tumori benigne
	Mai puțin frecvente	Limfom**, Tumori solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), Melanom**
	Rare	Leucemie[1)]
	Cu frecvență necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T[1)] Carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat)[1)], Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), Anemie
	Frecvente	Leucocitoză Trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, Alergii (inclusiv alergie sezonieră)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză[1)], Vasculită
	Rare	Anafilaxie[1)]
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Creșterea lipidelor serice
	Frecvente	Hipopotasemie, Creșterea acidului uric, Modificări ale concentrației serice a sodiului, Hipocalcemie, Hiperglicemie, Hipofosfatemie, Deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), Anxietate, Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), Migrenă, Compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident cerebrovascular[1)], Tremor, Neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, Tulburări de demielinizare (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré)[1)]
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, Conjunctivită Blefarită, Inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate, Țiuit în urechi
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic[1)], Aritmie, Insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, Înroșirea feței, Hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, obstrucții arteriale, Tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	Astm Dispnee Tuse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonar[1),] Boală pulmonară interstițială, Boală pulmonară interstițială, bronhopneumonie cronică obstructivă, Pneumopatie, Revărsat pleural[1)]
	Rare	Fibroză pulmonară[1)]
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală Greață și vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, Dispepsie, Boală de reflux gastroesofagian, Sindrom Sicca
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, Disfagie, Edem facial
	Rare	Perforație intestinală[1)]
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, Steatoză hepatică, Creșterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, Reactivare a hepatitei B[1)] Hepatită autoimună[1)]
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică[1)]
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar)[1)], Urticarie, Echimoze(inclusiv purpură), Dermatită (inclusiv eczemă), Onicoclazie, Hiperhidroză, Alopecie[1)], Prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, Leziuni
	Rare	Eritem polimorf[1)], Sindrom Stevens Johnson[1)], Edem angioneurotic[1)], Vasculită cutanată[1)], Reacția cutanată de tip lichenoid[1)],
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei[1)]

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculare și osoase
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, Lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului[1)]
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiența renală Hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Tulburări de erecție
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, Edem, Febră[1)]
	Mai puțin frecvente	Inflamație
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 valorii serice a lactat dehidrogenazei
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate[2)]
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedură	Frecvente	Tulburări ale vindecării

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

** inclusiv studiile deschise extinse

1) inclusiv datele din raportările spontane

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

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranță pentru pacienții cu HS cărora li s-a administrat adalimumab săptămânal a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumab.

Uveită

Profilul de siguranță pentru pacienții cu uveită cărora li s-a administrat adalimumab la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru adalimumab.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

Infecții
În studiile clinice pivot controlate la adulți și copii, rata infecțiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab și de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienții cărora li s-a administrat placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de rinofaringită, infecții de tract respirator superior și sinuzită. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecțiilor.

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

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative
Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienți. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 93 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 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 60 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 58,4 ani-pacienți.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulți cu adalimumab la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu SA, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, HS, 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 ne-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani–pacienți dintre 5291 pacienți cărora li s-a administrat adalimumab (interval de încredere 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 cărora li s-a administrat adalimumab (interval de încredere 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 cărora li s-a administrat adalimumab (interval de încredere 95%) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienți dintre pacienții grupului

control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95%) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții cărora li s-a administrat 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 26.439 ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip non-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienți.

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

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții cărora li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat adalimumab și la 8,1% din pacienții cărora li s-au administrat placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în Săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3441 cărora li s-a administrat adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Niciun pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-bililiare
În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu poliartrită reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea ALT ≥3 × LSN s-a întâlnit la 3,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat 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 ≥3 × LSN s-a întâlnit la 6,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab și la 1,3% dintre pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a ALT ≥3 × 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 de la 4 la 52 săptămâni. Creșteri ale ALT ≥3 x LSN au apărut la 0,9% din pacienții cărora li s-a administrat adalimumab și 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament controlat.

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

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

Nicio creștere a ALT ≥3 × LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu adalimumab (doze 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 HS cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 16 săptămâni, creșterea ALT ≥3 × LSN s-a întâlnit la 0,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat adalimumab, expunerea mediană a fost de 166,5 zile și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, iar creșterea ALT ≥3 × LSN s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab și la 2,4% dintre pacienții din grupul control.

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

În studiile clinice pentru toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții cărora li s-a administrat 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 comparativ cu administrarea adalimumabului în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Hukyndra este un medicament biosimilar. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://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 cărora li s-a administrat 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 HS 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 TNFα. La pacienții cărora li s-a administrat adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrita reumatoidă
Administrarea de adalimumab a fost evaluată la peste 3000 de 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, în regim dublu-orb, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 luni. Durerea la locul de injecție la administrarea de adalimumab 40 mg/0,4 ml a fost evaluată în două studii randomizate, încrucișate cu două perioade de control activ, în regim simplu-orb.

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

În Studiul PR II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Dozele de 20 sau 40 mg de adalimumab au fost administrate prin injecție subcutanată ie 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 niciun alt medicament antireumatic modificator de boală.

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

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți cărora nu li se administraseră niciodată 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 cărora nu li s-au administrat 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. După terminarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienți au fost înrolați într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

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

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 în Săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în Săptămâna 52. Studiile PR III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut drept criteriu primar final și modificarea calității vieții. Criteriul principal final de evaluare în studiile RP VI și VII a fost durerea la locul de injecție, imediat după injecție, măsurată folosind o scală VAS de la 0 la 10 cm.

Răspuns ACR
Procentul de pacienți cărora li s-a administrat 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 5.

Tabelul 5: Răspunsuri ACR în cadrul studiilor placebo- (procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul PR I[a**]		Studiul PR II[a**]		Studiul PR III[a**]	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Adalimumab[b] / MTX[c] n=63	Placebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	Nu este cazul	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

[a] Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni și studiul PR III la 24 și 52 săptămâni
[b] 40 mg adalimumab administrat o dată la două săptămâni
[c] MTX = metotrexat
[**]p <0,01, adalimumab comparativ cu 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 ACR50 și 41 pacienți (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 de pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 de pacienți (79%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 de pacienți (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 de pacienți (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

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

În studiile PR I-IV, pacienții cărora li s-a administrat 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, cărora nu li se administrase 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 6).

Tabelul 6: Răspunsurile ACR în studiul AR V (Procentul de pacienți)

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

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

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

În Săptămâna 52, 42,9% din pacienții cărora li s-a administrat un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) <2,6) comparativ cu 20,6% din pacienți cărora li s-a administrat metotrexat în monoterapie și 23,4% din pacienții cărora li s-a administrat 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 28 pentru tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 de subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisiune la 10 ani.

Răspuns radiografic
În studiul PR III, în care pacienții cărora li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții cărora li s-a administrat doar metotrexat (vezi Tabelul 7).

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 de pacienți cărora li s-a administrat inițial 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceștia, 48 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. Au fost evaluați radiografic, la 10 ani, 79 din 207 de pacienți cărora li s-a administrat inițial 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceștia, 40 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin.

Tabelul 7: Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg la fiecare două săptămâni	adalimumab/MTX (Interval de încredere 95%[b])	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001[c]
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
Scor JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexat
[b] Intervale de încredere de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.
[c] Pe baza analizei scorurilor
[d] Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrugerea structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8: Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX n=257 (95% Interval de încredere	Adalimumab n=274 (95% Interval de încredere	Adalimumab/MTX n=268 (95% Interval de încredere	valoare p-[a]	valoare p-[b]	valoare p-[c]
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Scor de uzură	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Scor JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a Scorului Sharp Total 0,5) a fost semnificativ mai mare în grupul căruia i s-au administrat concomitent adalimumab și metotrexat (63,8% și respectiv 61,2%) comparativ cu grupul căruia i s-a administrat metotrexat în monoterapie (37,4% și respectiv 33,5%, p <0,001) și grupul căruia i s-a administrat 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 Questionaire–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 adalimumabului din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenței 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 (p <0,001) 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. La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

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

Psoriazis
Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, la pacienții adulți cu plăci cronice de psoriazis (cu interesare a BSA (Aria de suprafață corporală) ≥10% și Indicele de Severitate a Suprafețelor de Psoriazis (PASI) 12 sau 10) care erau candidați la un tratament sistemic sau fototerapie. 73% din pacienții înrolați în studiile I și II cu privire la psoriazis au utilizat anterior tratament sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate și la pacienți adulți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat în regim 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 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 de pacienți *față de* administrarea 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 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 Tabelul 9 și 10).

Tabelul 9: Studiul I (REVEAL) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna

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

Tabelul 10: Studiul II (CHAMPION) Psoriazis - Rezultatele privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg la o dată la două săptămâni N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: Normal/minim	6 (11,3)	33 (30)	79 (73,1) [a, b]
[a] p <0,001 adalimumab comparativ cu placebo [b] p <0,001 adalimumab comparativ cu metotrexat [c] p <0,01 adalimumab comparativ cu placebo [d] p <0,05 adalimumab comparativ cu metotrexat			

În studiul I cu privire la psoriazis, 28% dintre 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 de pacienți care au prezentat un răspuns PASI 75 în Săptămâna 16 și în Săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară în regim deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți a fost 74,7% și respectiv 59%. Într-o analiză în care toți pacienții care au fost scoși din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost considerați non-responsivi, PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți au fost 69,6% și respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 de 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 recidive (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 comparativ cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4% (92/349) și 37,8% (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal 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. Pacienților li s-a administrat doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 de săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 11). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA ≥10% (60% dintre pacienți) și BSA <10% și ≥5% (40% dintre pacienți)).

Tabelul 11: Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 de săptămâni

Criteriu final de evaluare	**Săptămâna 16 Controlat cu placebo**		**Săptămâna 26 Controlat cu placebo**		**Săptămâna 52 În regim deschis**
	Placebo N=108	**Adalimumab 40 mg la o dată la două săptămâni N=109**	**Placebo N=108**	**Adalimumab 40 mg la o dată la două săptămâni N=109**	**Adalimumab 40 mg la o dată la două săptămâni N=80**
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire ≥2 unități (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p <0,001, adalimumab *vs.* placebo					

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

Hidradenită supurativă
Eficacitatea și siguranța adalimumab au fost evaluate în studii randomizate, în regim dublu-orb, comparativ cu placebo și într-un studiu deschis extins la pacienți adulți cu 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, pacienților li s-a administrat 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 administrarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienții cărora li s-a administrat 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, pacienților li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat 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 li se administreze 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 căreia i s-a administrat 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 cărora li s-a administrat adalimumab a atins HiSRC *comparativ cu* placebo. În Săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 12). La pacienții cărora li s-a administrat adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 12: Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, studiile I și II pentru HS

	Studiul I HS		**Studiul II HS**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg săptămânal**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg săptămânal**
Hidradenită supurativă Răspuns clinic [a]	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)***
Reducere ≥30% a durerii pielii[b]	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)***
*p <0,05, ***p <0,001, adalimumab *față de* placebo [a] Dintre toți pacienții randomizați.				

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

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

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

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg pe săptămână în Săptămâna 12, rata HiSRC în Săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat adalimumab săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 13).

Tabelul 13: Procentul pacienților[a] care au atins HisCR[b] în Săptămânile 24 și 36 după schimbarea tratamentului de la adalimumab administrat săptămânal în săptămâna 12

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

[a] Pacienți cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament.
[b] Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absența oricărei ameliorări s-a solicitat ieșirea din studii și au fost numărați ca pacienți fără răspuns la tratament.

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

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

Boală Crohn
Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) 220 și 450) în studii placebo-controlate, în regim 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 remisiunii clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) și studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizați 299 de pacienți fără antagoniști TNF; placebo în Săptămâna 0 și 2, 160 mg adalimumab în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2, 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2 și 40 mg în

Săptămâna 0 și 20 mg în Săptămâna 2. În studiul BC II, 325 de pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2 sau placebo în Săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studii și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

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

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

Tabelul 14: Inducerea remisiunii clinice și răspunsul (Procentul pacienților)

	Studiul BC I: Pacienți cărora nu li s-a administrat infliximab			**Studiul BC II: Pacienți cărora li s-a administrat anterior infliximab**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N=75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Săptămâna 4					
Remisiune 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 remisiune 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 remisiunii și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 15. Rezultatele remisiunii 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 căruia i s-a administrat adalimumab comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo.

Tabelul 15: Menținerea remisiunii clinice și răspunsul (procentul pacienților)

	Placebo	**40 mg adalimumab o dată la două săptămâni**	**40 mg adalimumab săptămânal**
Săptămâna 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisiune clinică	17%	40%*	47%*
Răspuns clinic (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienți cu remisiune fără steroizi timp de ≥90 zile[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Săptămâna 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**

Remisiune clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienți cu remisiune fără steroizi timp de ≥90 zile[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p <0,001 pentru adalimumab versus placebo comparații pereche ale rapoartelor
** p <0,02 pentru adalimumab versus placebo comparații pereche ale rapoartelor
[a] Pentru cei cărora li s-au administrat de la început corticosteroizi

Dintre pacienții care nu au răspuns în Săptămâna 4, 43% dintre pacienții cărora li s-a administrat în continuare adalimumab, au răspuns până în Săptămâna 12, comparativ cu 30% dintre pacienții cărora li s-a administrat 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 de pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 și respectiv 189 pacienți au continuat să fie în remisiune clinică. La 102 și respectiv 233 de pacienți s-a menținut răspunsul clinic (CR-100).

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

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

În studiul CU-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 remisiunii au fost evaluate în Săptămâna 8 și pentru menținerea remisiunii în Săptămâna 52.

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

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

Tabelul 16: Răspuns, remisiune și vindecarea mucoasei în studiul CU-II (procentul pacienților)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg la o dată la două săptămâni**
Săptămâna 52	**N=246**	**N=248**
Răspuns clinic	18%	30%*

Remisiune clinică	9%	17%*
Vindecarea mucoasei	15%	25%*
Remisiune fără steroizi pentru ≥90 zile[a]	6%	13%*
	(N=140)	(N=150)
Săptămânile 8 și 52		
Răspuns susținut	12%	24%**
Remisiune susținută	4%	8%*
Vindecarea mucoasei susținută	11%	19%*

Remisiunea clinică este scor Mayo ≤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 ≥1 sau o valoare absolută a SSR de 0 sau 1.
*p <0,05 pentru adalimumab *versus* perechile de comparație placebo
**p <0,001 pentru adalimumab *versus* perechile de comparație placebo
[a] Pentru cei cărora li s-au administrat de la început 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 remisiune, 41% au avut mucoasa intestinală vindecată și 20% au fost în remisiune fără steroizi pentru ≥90 zile.

În studiul CU-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% au obținut remisiunea în Săptămâna 52 în grupul căruia i s-a administrat placebo și 10% în grupul căruia i s-a administrat adalimumab.

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

Rata spitalizării
Pe perioada a 52 de săptămâni, în studiile CU-I și CU-II s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze și legate de CU pentru brațul de pacienți cărora li s-a administrat adalimumab comparativ cu brațul de pacienți cărora li s-a administrat placebo. În grupul pacienților cărora li s-a administrat adalimumab, numărul spitalizărilor de toate cauzele a fost 0,18 pe an-pacient *comparativ cu* 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienți cărora li s-a administrat 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 CU-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătățirea scorului Chestionarului Bolilor Inflamatorii Intestinale (IBDQ).

Uveită
În două studii randomizate, în regim 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 cărora li s-a administrat 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 li s-a administrat tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Tuturor pacienților li s-a administrat la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 de pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru

controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 19.

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

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

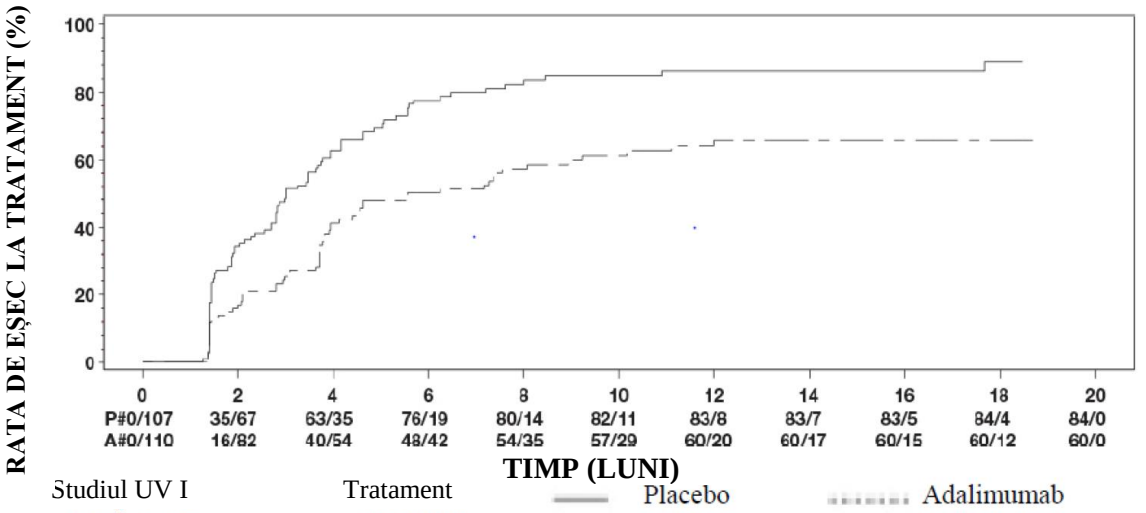
Răspuns clinic
Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 17). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2).

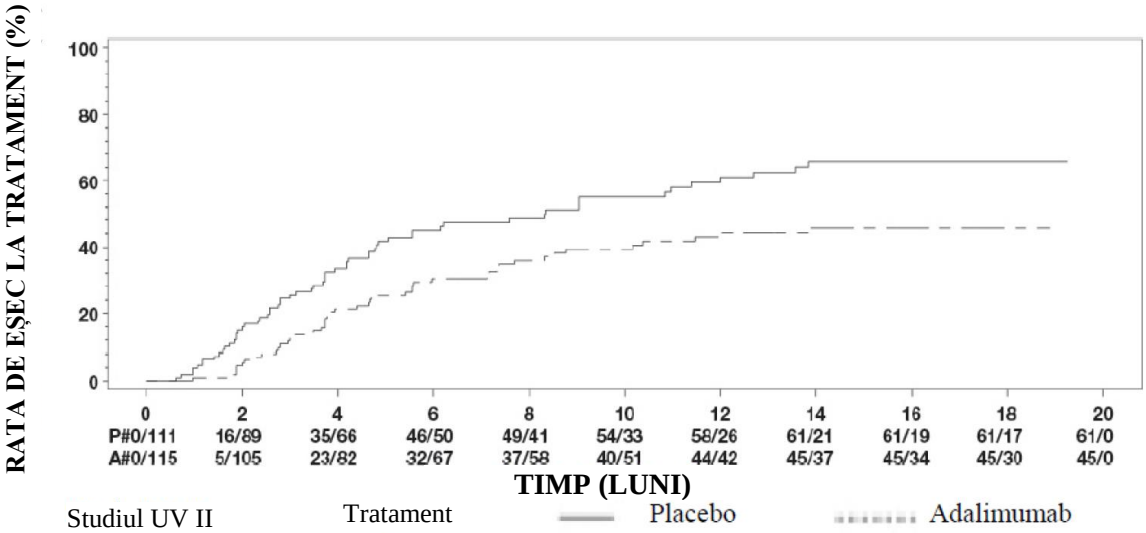
Tabelul 17: Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză **Tratament**	**N**	**Eșec** **N (%)**	**Timp median până la eșec (luni)**	**SR[a]**	**IÎ 95% pentru SR[a]**	**Valoare p[b]**
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	<0,001
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

Notă: Eșecul la tratament în Săptămâna 6 sau după (studiul UV I), sau în Săptămâna 2 sau după (studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.
[a] SR pentru adalimumab *comparativ cu* placebo al scăderii proporționale a riscului având ca factor tratamentul.
[b] Valoare p bilaterală din testul de rang logaritmic.
[c] NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate dintre subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier care sintetizează timpul până la eșec la tratament în Săptămâna 6 sau după (studiul UV A) sau în Săptămâna 2 sau după (studiul UV II)





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

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

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

studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

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

Imunogenitate

Se pot dezvolta anticorpi anti-adalimumab în timpul tratamentului cu 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

Hidradenită supurativă la adolescenți
Nu s-au desfășurat studii clinice cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Eficacitatea adalimumab pentru tratamentul pacienților adolescenți cu HS este preconizată pe baza unei relații de eficacitate și expunere demonstrată la pacienții adulți HS și probabilitatea ca evoluția bolii, patofiziologia și efectele substanței active să fie substanțial asemănătoare cu cea a adulților 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).

Boala Crohn la copii și adolescenți
Adalimumabul a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, în regim 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 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn (BC) moderată până la severă, definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor >30. Era necesar ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. Pacienții trebuie să fi pierdut anterior răspunsul sau să aibă intoleranță la infliximab.

Tuturor pacienților li s-a administrat 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 timp respectiv pentru a stabili doza redusă sau doza standard de întreținere cum sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18: Tratament de întreținere

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

Rezultatele eficacității

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

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC de cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în Tabelul 19. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 20.

Tabelul 19: Studiu pediatric privind CD - remisie clinică PCDAI și răspuns

	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N=93	**Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95**	**Valoarea p**
Săptămâna 26			
Remisiune clinică	38,7%	28,4%	0,075
Răspuns clinic	59,1%	48,4%	0,073
Săptămâna 52			
Remisiune clinică	33,3%	23,2%	0,100
Răspuns clinic	41,9%	28,4%	0,038
* valoare p pentru Doza standard de *comparație* versus Doza redusă			

Tabelul 20: Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisia fistulei

	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni	**Doză scăzută 20/10 mg la o dată la două săptămâni**	**Valoarea P[1]**
Întreruperea corticosteroizilor	**N=33**	**N=38**	
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea imunomodulatoarelor[2]	**N=60**	**N=57**	
Săptămâna 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisiunea fistulei[3]	**N=15**	**N=21**	
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40.0%	23,8%	0,303

[1] Valoarea p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă.
[2] Tratamentul cu medicamente imunosupresoare trebuie întrerupt în sau după Săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile de răspuns clinic.
[3] definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul inițial la cel puțin 2 vizite consecutive post-inițiale

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în Săptămâna 26 și 52 în Indicele de 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 la copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea adalumumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă

moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care au intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducere a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament dublu-orb cu adalimumab la o doză de inducere de 2,4 mg/kg (maxim 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maxim 80 mg) în Săptămâna 2, în perioada de inducere a studiului; sau o doză de inducere de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. În urma unui amendament la designul studiului, cei 16 pacienți care s-au înrolat în perioada de inducere au primit tratament în regim deschis cu adalimumab la doza de inducere de 2,4 mg/kg (maxim 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maxim 80 mg) în Săptămâna 2.

În Săptămâna 8, 62 de pacienți care au demonstrat răspuns clinic per Scor Mayo parțial (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥2 puncte și ≥30% față de Vizita inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maxim 40 mg) la fiecare două săptămâni. Înainte de un amendament la designul studiului, 12 pacienți suplimentari care au demonstrat răspuns clinic per PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

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

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

Rezultatele eficacității

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

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

Tabelul 21: Remisiunea clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab[a] Maxim 160 mg la săptămână 0 / Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Adalimumab[b, c] Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisiune clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
[c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
Nota 1: Ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6

Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare

În Săptămâna 52, remisiunea clinică conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥3 puncte și ≥30% față de valoarea inițială) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucoasei (definită ca subscor endoscopic Mayo ≤1) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisiune în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisiune fără corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții cărora li s-au administrat doze de întreținere de adalimumab în regim dublu-orb de maximum 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 22).

Tabelul 22: Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab[a] **Maximum 40 mg la două săptămâni** N=31	**Adalimumab[b]** **Maximum of 40 mg la două săptămâni** N=31
Remisiune clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisiune conform PMS în Săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisiune fără corticosteroizi în Săptămâna 8 Respondenți SPM[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni [c] La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: Pacienți cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi Tratamentul de reinducție sau de întreținere a fost considerat fără răspuns pentru criteriile finale de evaluare din Săptămâna 52		

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI ≥20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI <10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 23).

Tabelul 23: Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Adalimumab[a] **Maximum de 160 mg în Săptămâna 0 / Placebo în Săptămâna 1** N=30	**Adalimumab[b,c]** **Maximum de 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47

Remisiune clinică conform PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Adalimumab[d] Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	**Adalimumab[e] Maximum of 40 mg la două săptămâni** N=31
Remisiune clinică conform PUCAI la pacienții cu răspuns PMS din Săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții cu răspuns PMS din Săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
[c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni
Nota 1: Ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6
Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare
Nota 3: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52

Dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab și cărora li s-a administrat tratament de reinducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33%) au obținut răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții
S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile cărora li s-a administrat adalimumab.

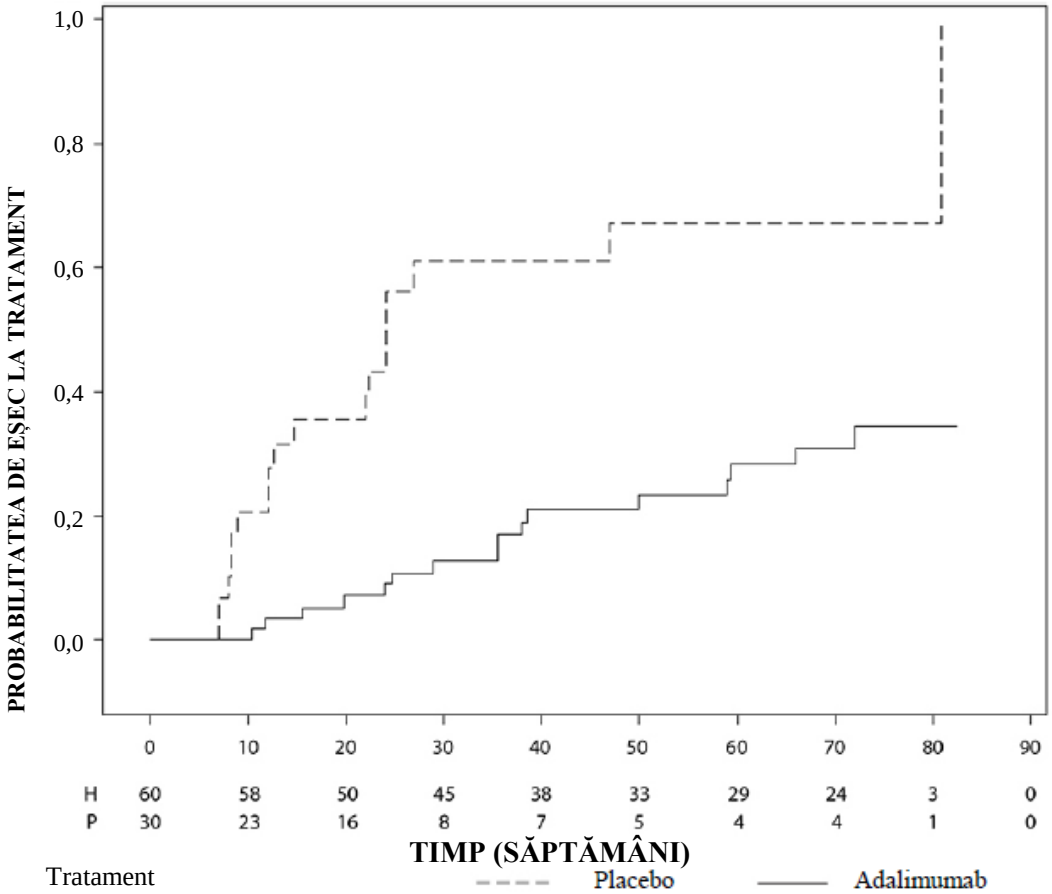
S-au observat creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale vitezei de creștere în înălțime la grupurile cărora li s-a administrat adalimumab și creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale indicelui de masă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

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

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

Răspuns clinic
Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2, p <0,0001 din testul de rang logaritmic). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții cărora li s-a administrat placebo, în timp ce la subiecții cărora li s-a administrat adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (RR = 0,25 [IÎ 95%: 0,12; 0,49]).

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



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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii desfășurate cu produsul de referință în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră,

volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentrațiile plasmatice.

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

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

Pacienții adulți cu HS cărora li s-a administrat 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 de inițiere la doza de încărcare adalimumab 80 mg în Săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg în Săptămâna 2. La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml de inițiere la doza de încărcare adalimumab 160 mg în Săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în Săptămâna 2. S-a observat la pacienții cu boală Crohn cărora li s-a administrat 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 (± DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 µg/ml pentru pacienții cu greutatea 40 kg (160/80 mg) și 10,6 ± 6,1 µg/ml pentru pacienții cu greutatea <40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienții care au menținut tratamentul randomizat, media (± DS) concentrațiilor minime de adalimumab în Săptămâna 52 a fost 9,5 ± 5,6 µg/ml pentru grupul cu doză standard și 3,5 ± 2,2 µg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentrațiile medii minime au fost menținute la pacienții care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienții care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentrațiile serice medii (± DS) ale adalimumab în săptămâna 52 au fost de 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, săptămânal) și de 6,7± 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 minime medii la starea de echilibru de aproximativ 8 µg/ml.

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

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

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

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

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

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

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

Eliminare

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

Insuficiență hepatică sau renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomolgus cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale feților datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate și nicio evaluare standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂTI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Zaharoză
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea Ph-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra seringa preumplută sau stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Seringa preumplută unică sau stiloul injector preumplut se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o perioadă de până la 30 zile. Seringa preumplută sau stiloul injector preumplut trebuie să fie ferit de lumină și aruncat dacă nu este utilizat în perioada de 30 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
0,8 ml soluție injectabilă într-o seringă din sticlă de tip I la care a fost fixat un ac de calibrul 29, flanșe extinse pentru degete și protecție pentru ac și un dop al pistonului (cauciuc bromobutilic).

Mărime de ambalaj: 1 seringă preumplută ambalată într-un blister din PVC/PE, cu 1 tampon cu alcool.

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

0,8 ml soluție injectabilă în sistem de injectare preumplut cu ac (autoinjector) care conține o seringă de sticlă de tip I preumplută, la care a fost fixat un ac de calibrul 29 și un dop al pistonului (cauciuc bromobutilic). Stiloul este un dispozitiv mecanic de injecție de unică utilizare, nereutilizabil, portabil.

Mărime de ambalaj: 1 sau 3 stilouri preumplute ambalate într-un blister din PVC/PE cu 1 sau 3 tampoane cu alcool.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/21/1589/007

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
EU/1/21/1589/008
EU/1/21/1589/009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 Noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://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 CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Numele și adresa fabricanților substanței biologic active

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanda

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Germania

Alvotech Hf,
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanda

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervenții 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 pentru pacient (adulți, copii și adolescenți) conține următoarele elemente cheie

- infecții, inclusiv tuberculoza
- cancer
- tulburări ale sistemului nervos
- vaccinări

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

O seringă preumplută de 0,4 ml conține 40 mg adalimumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută
1 tampon cu alcool
2 seringi preumplute
2 tampoane cu alcool
6 seringi preumplute
6 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
Doar pentru unică administrare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Codul QR care trebuie inclus
hukyndrapatients.com

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.
A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1589/001
EU/1/21/1589/002
EU/1/21/1589/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Hukyndra 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

TEXT BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pentru informații privind păstrarea, vezi prospectul.

40 mg/0,4 ml

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă
adalimumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU STILOU INJECTOR PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Un stilou injector preumplut de 0,4 ml conține adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector preumplut
1 tampon cu alcool
2 stilouri injectoare preumplute
2 tampoane cu alcool
6 stilouri injectoare preumplute
6 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
Doar pentru unică administrare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Codul QR care trebuie inclus
hukyndrapatients.com

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative de păstrare.
A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1589/004
EU/1/21/1589/005
EU/1/21/1589/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Hukyndra 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

TEXT BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
adalimumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pentru informații privind păstrarea, vezi prospectul.

40 mg/0,4 ml

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ STILOU INJECTOR

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

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE)

O seringă preumplută de 0,8 ml conține 80 mg adalimumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută
1 tampon cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
Doar pentru unică administrare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Codul QR care trebuie inclus
hukyndrapatients.com

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.
A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

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

EU/1/21/1589/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Hukyndra 80 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

TEXT BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pentru informații privind păstrarea, vezi prospectul.

80 mg/0,8 ml

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE)

Un stilou injector preumplut de 0,8 ml conține 80 mg adalimumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector preumplut
1 tampon cu alcool

3 stilouri injectoare preumplute
3 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
Doar pentru unică administrare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Codul QR care trebuie inclus
hukyndrapatients.com

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.
A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

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

EU/1/21/1589/008
EU/1/21/1589/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Hukyndra 80 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

TEXT BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
adalimumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pentru informații privind păstrarea, vezi prospectul.

80 mg/0,8 ml

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ STILOU INJECTOR PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații referitoare siguranța. 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 pentru pacient**, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Hukyndra și în timpul tratamentului cu Hukyndra. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului în timpul tratamentului și timp de 4 luni de la ultima injecție cu Hukyndra**.
- 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 nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Hukyndra și pentru ce se utilizează

Hukyndra conține substanța activă adalimumab.

Hukyndra este utilizat pentru a trata:
- Poliartrita reumatoidă
- Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrita asociată entezitei
- Spondilita anchilozantă
- Spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrită psoriazică
- Psoriazisul în plăci
- Hidradenita supurativă
- Boala Crohn
- Colita ulcerativă
- Uveita non-infecțioasă

Substanța activă din Hukyndra, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

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

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Hukyndra se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide moderate până la severe la adult. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

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

Hukyndra poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Hukyndra trebuie utilizat împreună cu metotrexat sau singur.

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Hukyndra este utilizat pentru tratarea artritei idiopatice juvenile forma poliarticulară la pacienții începând cu vârsta de 2 ani. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Hukyndra trebuie utilizat împreună cu metotrexat sau în monoterapie.

Artrita asociată entezitei

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

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

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.

Hukyndra se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante severe și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor care este de obicei asociată psoriazisului.

Hukyndra se utilizează pentru tratarea artritei psoriazice la adulți. Hukyndra poate să încetinească deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și să îmbunătățească activitatea fizică. Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Psoriazisul în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecțiune a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta, de asemenea, unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever la adulți și
- psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă

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

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți și
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani.

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

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- bolii Crohn moderată până la severă la adulți și
- bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Colita ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- colitei ulcerative moderată până la severă la adulți și
- colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Uveita non-infecțioasă

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- 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

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Hukyndra acționează prin reducerea acestei inflamații.

Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hukyndra

A nu se utiliza Hukyndra
- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți tuberculoză activă sau alte infecții grave (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu, febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți o afecțiune gravă la inimă (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții
Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați Hukyndra.

Reacții alergice

- În cazul în care prezentați reacții alergice cu simptome precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Hukyndra 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 ulcerație a membrului inferior), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Hukyndra. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Hukyndra. Acest risc crește dacă aveți probleme cu plămânii. Aceste infecții pot fi grave și includ:
  - tuberculoză
  - infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii
  - infecție severă în sânge (sepsis)

  În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Hukyndra.
- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza).

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Dacă aveți mai mult de 65 ani puteți fi mai susceptibil la infecții în timpul tratamentului cu Hukyndra. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Hukyndra. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

- 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. Nu utilizați Hukyndra dacă aveți tuberculoză activă.
    - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Hukyndra. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu, o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare**.
    - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament pentru prevenirea tuberculozei.
    - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (de exemplu, tuse care nu mai trece, pierdere în greutate, lipsă de energie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatita B

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB.
    - Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. La pacienții purtători ai VHB, Hukyndra poate determina ca virusul să devină din nou activ.
    - Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care inhibă sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viața în pericol.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, informați-vă medicul că sunteți sub tratament cu Hukyndra. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Hukyndra.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Hukyndra sau dacă trebuie să vi se administreze Hukyndra în continuare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Hukyndra.
    - Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
    - Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul de vaccinare pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Hukyndra.

- Dacă ați utilizat Hukyndra pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin cinci luni după ultima doză de Hukyndra pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Hukyndra în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și vi se administrează Hukyndra, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă aveți simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu, dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), trebuie să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți să utilizați Hukyndra.

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. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă aveți febră persistentă, vânătăi ușoare sau sângerați foarte ușor ori sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți cărora li s-a administrat Hukyndra sau alți blocanți ai TNF.
  - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media de dezvoltare a limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
  - Dacă utilizați Hukyndra poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Hukyndra, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acei pacienți erau tratați, de asemenea, cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
  - Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Hukyndra.
  - În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienții care utilizează adalimumab.
  - Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări de aspect ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) cărora li s-a administrat un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimune

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

Copii și adolescenți
- Vaccinări: dacă este posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Hukyndra.

Hukyndra împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să luați Hukyndra împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:
- anakinra
- abatacept.

Hukyndra poate fi luat împreună cu:
- metotrexat
- anumite medicamente antireumatice modificatoare de boală (de exemplu, sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcină și alăptarea
- Trebuie să luați în considerare administrarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Hukyndra.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Hukyndra 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 mamei i s-a administrat adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală cărora nu li s-a administrat adalimumab.
- Hukyndra poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă utilizați Hukyndra în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut să dobândească o infecție.
- Înaintea administrării oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să-l anunțați pe medicul copilului dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că ați utilizat Hukyndra în timpul sarcinii. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Hukyndra poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Hukyndra poate să apară senzația că se învârte casa și tulburări de vedere.

Hukyndra conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Hukyndra

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.
În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Hukyndra pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Hukyndra cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă sau spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	40 mg la două săptămâni	poliartrita reumatoidă, metotrexatul este continuat în timpul utilizării Hukyndra. Dacă medicul dumneavoastră decide că nu este adecvată administrarea metotrexatului, se poate administra Hukyndra în monoterapie. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu primiți metotrexat împreună cu tratamentul dumneavoastră cu Hukyndra, medicul dumneavoastră poată decide să vă recomande Hukyndra 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii, adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Artrita asociată entezitei		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult, adolescenți și adulți	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Psoriazisul în plăci		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Dacă nu aveți un răspuns adecvat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Prima doză de 40 mg, urmată de 40 mg o săptămână mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Nu este cazul

Hidradenită supurativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	Se recomandă să 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	Prima doză de 80 mg (două injecții de 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.	Dacă nu răspundeți corespunzător la Hukyndra 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boală Crohn		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani și adulți cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză este de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi pentru două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) peste două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul dvs. poate crește frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână. *

* Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg, stilou injector (pen) preumplut 40 mg, seringă preumplută 80 mg și stilou injector (pen) preumplut 80 mg. Astfel, nu este posibil să se administreze Hukyndra la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg.

Colita ulcerativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați adalimumab în doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, în două zile consecutiv), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați adalimumab în doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveita non-infecțioasă		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg la interval de două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Corticosteroizii sau alte medicamente care influențează sistemul imunitar pot fi continuate în timp ce utilizează Hukyndra. Hukyndra poate fi, de asemenea, administrat în monoterapie.
Copii cu vârsta începând de la 2 ani cu greutatea de 30 kg și peste și adolescenți	40 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 80 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Hukyndra este recomandat pentru administrare în tratamentul concomitent cu metotrexat.

Modul și calea de administrare
Hukyndra este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare Hukyndra sunt furnizate în secțiunea 7, „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă luați mai mult Hukyndra decât trebuie
Dacă vă administrați accidental Hukyndra mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Hukyndra. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

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

Dacă încetați să utilizați Hukyndra
Decizia de a opri administrarea Hukyndra trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Hukyndra.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind administrarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări
- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor
- dificultăți la respirație, la înghițire
- dificultate în respirație în timpul unei activități fizice sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări
- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorțeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare

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

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 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
- greață și vărsături

- erupție trecătoare pe piele
- dureri musculare și osoase

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)
- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și herpes zoster)
- infecții ale urechii
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece)
- infecții ale tractului genital
- infecții ale tractului urinar
- infecții micotice
- infecții ale articulațiilor
- tumori benigne
- cancer de piele
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamația ochilor
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau de învârtire)
- senzație că inima bate repede
- tensiune arterială mare
- roșeață
- hematom (colectare de sânge în afara vaselor de sânge)
- tuse
- astm
- senzația de lipsă de aer
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată)
- mâncărime
- erupție trecătoare pe piele ce cauzează mâncărime
- 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 la nivelul rinichilor
- dureri de piept
- edem (umflături)
- 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 oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută)
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecții ale ochilor
- infecții bacteriene
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (afecțiune a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, 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 al feței (umflarea feței)
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpirații nocturne
- răni
- oboseală musculară neobișnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe)
- întreruperea somnului
- impotență
- inflamații

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)
- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
- reacții alergice severe însoțite de șoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforație intestinală (orificiu în intestin)
- hepatită

- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată)
- edem al feței (umflare a feței) asociat cu reacții alergice
- eritem polimorf (erupție inflamatorie pe piele)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele
- insuficiență hepatică
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară)
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

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

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)
- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roșii în sânge
- creșterea valorii grăsimilor în sânge
- creșterea valorii 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 valorii acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creșterea valorii 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 Hukyndra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

Alternative de păstrare:
Când este necesar (de exemplu, atunci când călătoriți), o singură seringă preumplută Hukyndra poate fi păstrată la o temperatură între 20 °C și 25 °C pentru o perioadă de maximum 30 zile - asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la o temperatură între 20 °C și 25 °C, seringa **trebuie să fie utilizată în termen de 30 zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

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

Nu utilizați medicamentul dacă lichidul este tulbure, decolorat sau are flocoane sau particule.

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.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hukyndra
- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte substanțe sunt clorură de sodiu, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Cum arată Hukyndra și conținutul ambalajului
Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu protecție pentru ac este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,4 ml de soluție.
Seringa preumplută de Hukyndra este o seringă din sticlă care conține o soluție de adalimumab.

Fiecare pachet conține 1, 2 sau 6 seringi preumplute ambalate într-un blister cu 1, 2 sau 6 tampoane cu alcool.

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

Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg, stilou injector (pen) preumplut 40 mg și seringă preumplută 80 mg.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

Fabricanţi
Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Germania

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanda

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

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

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél : +33 146948686

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics "
Tel: +370 52603926

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:https://www.ema.europa.eu.

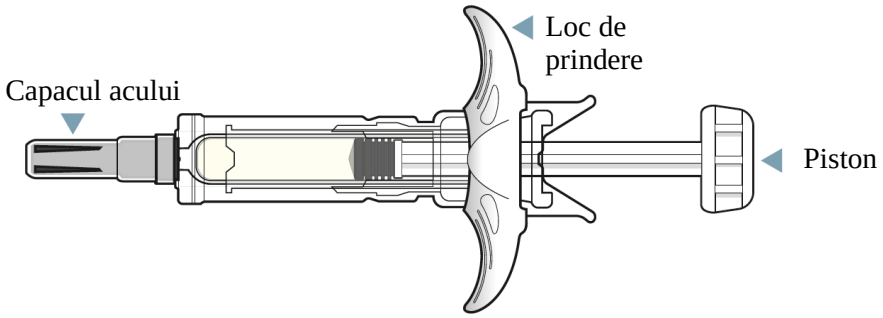
Puteți avea acces la detalii despre acest produs, inclusiv un videoclip despre cum să utilizați seringa preumplută, prin scanarea cu un smartphone a codului QR de mai jos sau de pe cutia exterioară. Aceleași informații sunt disponibile și la următoarea adresă: hukyndrapatients.com
Codul QR care trebuie inclus

7. Instrucțiuni de utilizare

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE
seringă preumplută Hukyndra (adalimumab)
Soluție injectabilă 40 mg/0,4 ml, pentru utilizare subcutanată

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza seringa preumplută Hukyndra de unică utilizare

Hukyndra seringă preumplută



Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de injectarea seringii preumplute Hukyndra de unică utilizare

Informații importante:
- Numai pentru injectare subcutanată
- **Nu** utilizați seringa și adresați-vă profesionistului dvs. din domeniul sănătății sau farmacistului dacă:
  - lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el
  - Data de expirare e depășită
  - lichidul a fost congelat (chiar dacă a fost dezghețat) sau a fost lăsat în lumina directă a soarelui
  - Seringa preumplută a fost scăpată pe jos sau strivită
- Păstrați capacul acului atașat pe ac până imediat înainte de injecție. Nu lăsați Hukyndra la îndemâna copiilor.
- Consultați pct. 5 din prospect pentru modul de păstrare a seringii preumplute Hukyndra de unică utilizare.

<u>Înainte de injectare:</u>

Profesionistul dvs. din domeniul sănătății trebuie să vă arate cum să utilizați seringa preumplută Hukyndra de unică utilizare înainte de a o utiliza pentru prima dată.

Utilizările seringii curente cu adalimumab:
Chiar dacă ați utilizat în trecut alte seringi cu adalimumab disponibile pe piață, vă rugăm să citiți complet instrucțiunile, astfel încât să înțelegeți cum să utilizați corect acest dispozitiv înainte de a încerca să injectați.

Întrebări despre utilizarea seringii preumplute Hukyndra?
Discutați cu profesionistul dvs. din domeniul sănătății dacă aveți întrebări.

<u>Pregătirea pentru injectarea seringii preumplute Hukyndra</u>

PASUL 1: Scoateți seringa din frigider și încălziți la 20 °C până la 25 °C timp de 15-30 minute

1.1 Scoateți Hukyndra din frigider (vezi Figura A).

1.2 Lăsați Hukyndra la 20 °C până la 25 °C timp de 15 până la 30 de minute înainte de injectare (vezi Figura B).

- **Nu** scoateți capacul gri al acului în timp ce Hukyndra este lăsat să ajungă la temperatura de 20 °C până la 25 °C
- **Nu** încălziți Hukyndra în niciun alt mod. De exemplu, **nu** încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte
- **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul a fost congelat (chiar dacă este dezghețat).

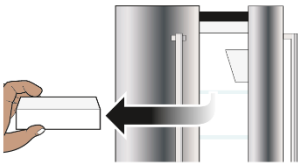


Figura A

Figura B

PASUL 2: Verificați data de expirare și medicamentul lichid

2.1 Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (vezi Figura C).

- **Nu** utilizați seringa preumplută dacă s data de expirare a fost depășită (EXP).

2.2 Verificați medicamentul lichid din seringă pentru a vă asigura că este limpede și incolor (Figura C).

- **Nu** utilizați seringa și adresați-vă profesionistului dvs. din domeniul sănătății sau farmacistului dacă: lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el

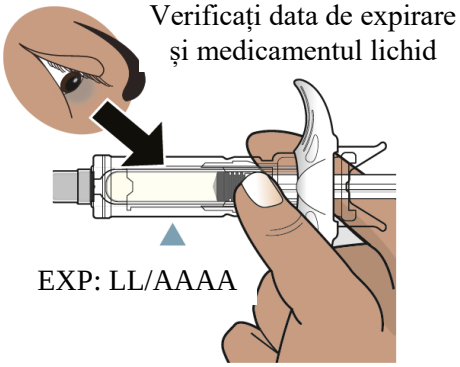


Figura C

PASUL 3: Adunați materialele și spălați-vă mâinile

3.1 Puneți pe o suprafață curată și plană (vezi Figura D):

- 1 seringă preumplută de unică utilizare și
- 1 tampon de vată sau tifon (nu este inclus)
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite rezistente la perforare (nu este inclus). Consultați Pasul 9.

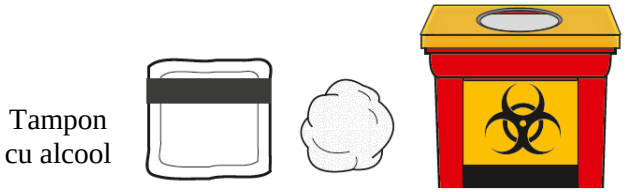


Figura D

3.2 Spălați-vă și uscați-vă mâinile (vezi Figura E).

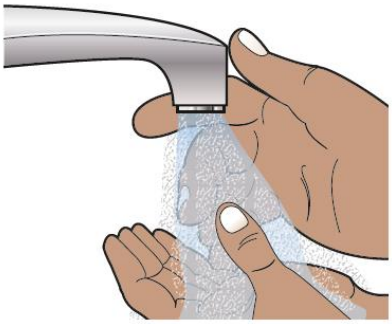


Figura E

<u>Injectarea seringii preumplute Hukyndra</u>

PASUL 4: Alegeți un loc pentru administrarea injecției

4.1 Alegeți un loc de injectare (vezi Figura F):

- Pe partea din față a coapselor sau
- în burtă (abdomen) la distanță de cel puțin 5 cm de ombilic (buric).
- Diferit de ultimul dvs. loc de injectare (la cel puțin 3 cm de la ultimul loc de injectare).

4.2 Ștergeți locul de injectare cu tamponul cu alcool printr-o mișcare circulară (vezi Figura G).

- Nu injectați prin haine.
- Nu injectați în pielea care este inflamată, rănită, roșie, tare, plină de cicatrici, are vergeturi sau în zone cu plăci de psoriazis.

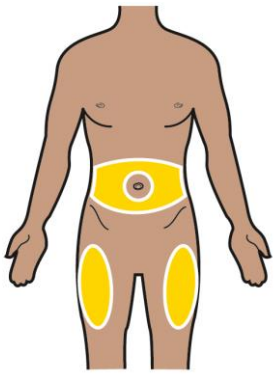


Figura F

Figura G

PASUL 5: Scoateți capacul acului

5.1 Țineți seringa preumplută într-o mână (vezi Figura H).

5.2 Cu cealaltă mână, scoateți ușor capacul acului (vezi Figura H).

- Aruncați capacul acului.
- Nu reatașați l capacul acului.
- Nu atingeți acul cu degetele sau nu-l lăsați să intre în contact cu vreo suprafață
- Țineți seringa preumplută cu acul orientat în sus. Puteți vedea aer în seringa preumplută. Împingeți încet pistonul pentru a scoate aerul prin ac.
- Este posibil să vedeți o picătură de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal.

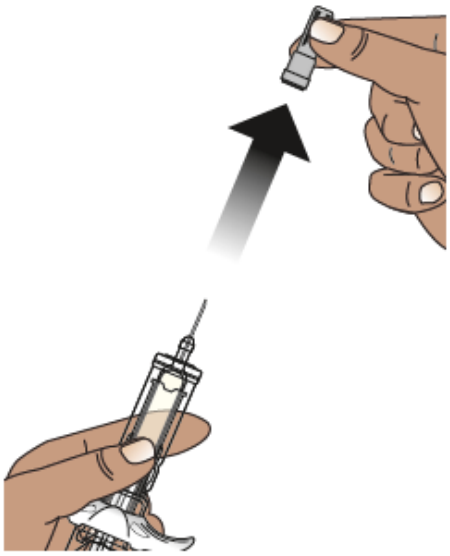


Figura H

PASUL 6: Apucați seringa și prindeți pielea

6.1 Țineți corpul seringii preumplute într-o singură mână, între degetul mare și arătător, ca pe un creion (vezi Figura I). Nu trageți înapoi pistonul în niciun moment.

6.2 Strângeți ușor (ciupiți) zona de piele curățată la locul de injectare (abdomen sau coapsă) cu cealaltă mână (vezi Figura J). Țineți ferm pielea.

Figura I

Figura J

PASUL 7: Injectați medicamentul

7.1 Introduceți acul în pielea prinsă între degete, într-un unghi de 45 de grade, folosind o mișcare rapidă, ca de săgeată (vezi Figura K).

- După introducerea acului, dați drumul la piele.

7.2 Împingeți încet pistonul până când tot lichidul este injectat și seringa preumplută este goală (vezi Figura L).

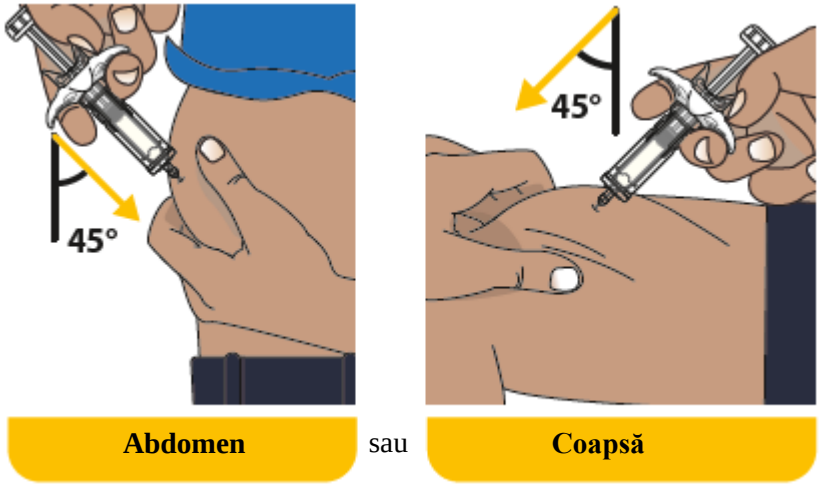


Figura K

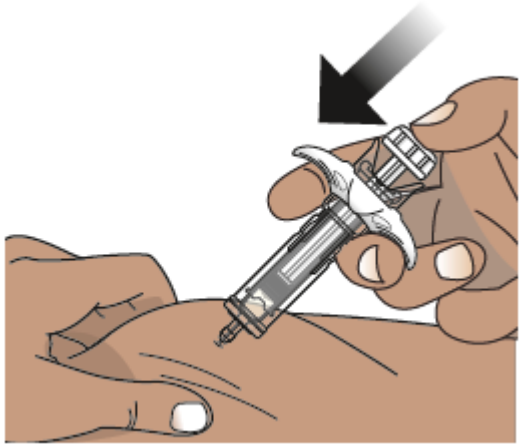


Figura L

PASUL 8: Lăsați seringa preumplută să retragă acul din piele

8.1 Ridicați încet degetul de pe piston. Pistonul va urma mișcarea în sus a degetului și va retrage acul din locul de injectare, în capacul protector al acului (vezi Figura M).

- Acul nu va fi retras decât dacă este injectat tot lichidul. Dacă credeți că nu ați administrat o doză completă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Este normal să vedeți un arc în jurul tijei pistonului după ce acul este retras.

8.2 După terminarea injecției, puneți un tampon de vată sau o bucată de tifon pe piele, peste locul injecției.

- **Nu** frecați.

- Este normal să apară o ușoară sângerare la locul injecției

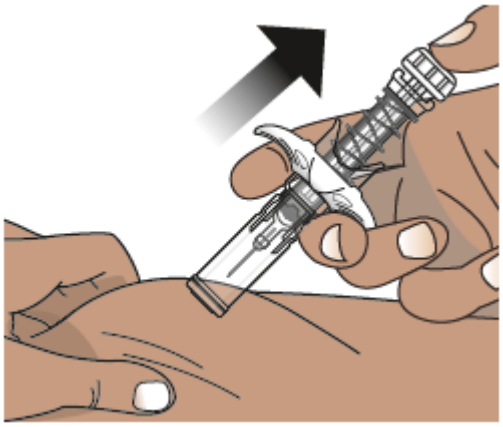


Figura M

Eliminarea seringii preumplute Hukyndra

PASUL 9: Eliminați seringa folosită într-un recipient pentru obiecte ascuțite

9.1 Puneți acele, seringile și obiectele ascuțite folosite într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare (vezi Figura N).

- **Nu** aruncați (eliminați) acele scoase din seringă și seringile pe calea reziduurilor menajere

9.2 Capacele transparente, tamponul cu alcool, tamponul de vată sau bucata de tifon și ambalajul pot fi aruncate pe calea reziduurilor menajere.

Figura N

Informații suplimentare privind eliminarea

- Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți utiliza un recipient de uz casnic care este:
  - confecționat din plastic rezistent,
  - poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la perforare, prin care obiectele ascuțite nu pot ieși,
  - poate fi menţinut în poziţie verticală și stabilă în timpul utilizării,
  - nu permite scurgeri și
  - este etichetat corespunzător pentru a avertiza cu privire la deșeurile periculoase din interiorul recipientului.

Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să aplicați recomandările locale privind modul corect de eliminare a recipientului pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
Nu eliminați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite utilizate pe calea reziduurilor menajere.
Nu reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite utilizate.

Dacă aveți întrebări, adresați-vă profesionistului dvs. din domeniul sănătății pentru ajutor.

Prospect: Informații pentru pacient

Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în stilou preumplut
adalimumab

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații referitoare siguranța. 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 pentru pacient**, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Hukyndra și în timpul tratamentului cu Hukyndra. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului în timpul tratamentului și timp de 4 luni după ultima injecție cu Hukyndra**.
- 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 nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Hukyndra și pentru ce se utilizează

Hukyndra conține substanța activă adalimumab.

Hukyndra este utilizat pentru a trata:
- Poliartrita reumatoidă
- Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrita asociată entezitei
- Spondilita anchilozantă
- Spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrită psoriazică
- Psoriazisul în plăci
- Hidradenita supurativă
- Boala Crohn
- Colita ulcerativă
- Uveita non-infecțioasă

Substanța activă din Hukyndra, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

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

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Hukyndra se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide moderate până la severe la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

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

Hukyndra poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Hukyndra trebuie utilizat împreună cu metotrexat sau în monoterapie.

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Hukyndra este utilizat pentru tratarea artritei idiopatice juvenile forma poliarticulară la pacienții începând cu vârsta de 2 ani. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Hukyndra trebuie utilizat împreună cu metotrexat sau în monoterapie.

Artrita asociată entezitei

Artrita asociată entezitei este o boală inflamatorie a articulațiilor și a locurilor unde tendoanele se unesc cu osul.

Hukyndra se utilizează pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de la 6 ani. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Hukyndra se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor care este de obicei asociată psoriazisului.

Hukyndra se utilizează pentru tratarea artritei psoriazice la adulți. Hukyndra poate să încetinească deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și să îmbunătățească activitatea fizică. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Psoriazisul în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecțiune a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta, de asemenea, unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever la adulți și
- psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă

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

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți și
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani.

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

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- bolii Crohn moderată până la severă la adulți și
- bolii Crohn moderată până la severă la copii și adolescenți cu vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Colita ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- colitei ulcerative moderată până la severă la adulți și
- colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Uveită neinfecțioasă

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- 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

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Hukyndra acționează prin reducerea acestei inflamații.

Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hukyndra

Nu utilizați Hukyndra
- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți tuberculoză activă sau alte infecții grave (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu, febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții
Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați Hukyndra.

Reacții alergice

- În cazul în care prezentați reacții alergice cu simptome precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Hukyndra 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 ulcerație a membrului inferior), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Hukyndra. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Hukyndra. Acest risc crește dacă aveți probleme cu plămânii. Aceste infecții pot fi grave și includ:
  - tuberculoză
  - infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii
  - infecție severă în sânge (sepsis)

  În cazuri rare, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Hukyndra.
- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza).
- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

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

Tuberculoză

- 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. Nu utilizați Hukyndra dacă aveți tuberculoză activă.
    - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Hukyndra. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare pentru pacient**.
    - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză.
    - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatita B

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB.
    - Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. La pacienții purtători ai VHB, Hukyndra poate determina ca virusul să devină din nou activ.
    - Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care inhibă sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viața în pericol.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, informați-vă medicul că sunteți sub tratament cu Hukyndra. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Hukyndra.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Hukyndra sau dacă trebuie să vi se administreze Hukyndra în continuare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Hukyndra.
    - Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
    - Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul de vaccinare pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Hukyndra.
    - Dacă ați utilizat Hukyndra pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin cinci luni după ultima doză de Hukyndra pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră

sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Hukyndra în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și vi se administrează Hukyndra, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă aveți simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu, dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), trebuie să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți să utilizați Hukyndra.

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. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă aveți febră persistentă, vânătăi ușoare sau sângerați foarte ușor ori sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți cărora li s-a administrat Hukyndra sau alți blocanți ai TNF.
    - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media de dezvoltare a limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
    - Dacă utilizați Hukyndra poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Hukyndra, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acei pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
    - Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Hukyndra.
    - În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienții care utilizează Hukyndra.
    - Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări de aspect ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) cărora li s-a administrat un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimune

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

Copii și adolescenți
- Vaccinări: dacă este posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Hukyndra.

Hukyndra împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să luați Hukyndra împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:

- anakinra
- abatacept.

Hukyndra poate fi luat împreună cu:
- metotrexat
- anumite medicamente antireumatice modificatoare de boală (de exemplu, sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea
- Trebuie să luați în considerare administrarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Hukyndra.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Hukyndra 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 mamei i s-a administrat adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală cărora nu li s-a administrat adalimumab.
- Hukyndra poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă utilizați Hukyndra în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut să dobândească o infecție.
- Înaintea administrării oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să-l anunțați pe medicul copilului dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că ați utilizat Hukyndra în timpul sarcinii. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Hukyndra poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Hukyndra poate să apară senzația că se învârte casa și tulburări de vedere.

Hukyndra conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Hukyndra

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.
În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Hukyndra pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Hukyndra cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă sau spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	40 mg la două săptămâni	poliartrita reumatoidă, metotrexatul este continuat în timpul utilizării Hukyndra. Dacă medicul dumneavoastră decide că nu este adecvată administrarea metotrexatului, se poate administra Hukyndra în monoterapie. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu primiți metotrexat împreună cu tratamentul dumneavoastră cu Hukyndra, medicul dumneavoastră poată decide să vă recomande Hukyndra 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii, adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Artrita asociată entezitei		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult, adolescenți și adulți	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Psoriazisul în plăci		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Dacă nu aveți un răspuns adecvat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Prima doză de 40 mg, urmată de 40 mg o săptămână mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Nu este cazul

Hidradenită supurativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	Se recomandă să 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	Prima doză de 80 mg (două injecții de 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.	Dacă nu răspundeți corespunzător la Hukyndra 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boală Crohn		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani și adulți cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză este de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive) urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul dvs. poate crește frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână. *

Colita ulcerativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați adalimumab la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați adalimumab în doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveita non-infecțioasă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg la interval de două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Corticosteroizii sau alte medicamente care influențează sistemul imunitar pot fi continuate în timp ce utilizează Hukyndra. Hukyndra poate fi, de asemenea, administrat în monoterapie.
Copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 80 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Hukyndra este recomandat pentru administrare în tratamentul concomitent cu metotrexat.

Modul și calea de administrare
Hukyndra este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare Hukyndra sunt furnizate în secțiunea 7, „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă luați mai mult Hukyndra decât trebuie
Dacă vă administrați accidental Hukyndra mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Hukyndra. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

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

Dacă încetați să utilizați Hukyndra
Decizia de a opri administrarea Hukyndra trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Hukyndra.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind administrarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări
- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor
- dificultăți în respirație, la înghițire
- dificultăți în respirație în timpul unei activități fizice sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări
- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorțeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare

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

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 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
- greață și vărsături

- erupție trecătoare pe piele
- dureri musculare și osoase

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)
- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și herpes zoster)
- infecții ale urechii
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece)
- infecții ale tractului genital
- infecții ale tractului urinar
- infecții micotice
- infecții ale articulațiilor
- tumori benigne
- cancer de piele
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamația ochilor
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau de învârtire)
- senzație că inima bate repede
- tensiune arterială mare
- înroșirea feței
- hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
- tuse
- astm
- senzație de lipsă de aer
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată)
- mâncărime
- erupție pruriginoasă
- învinețire
- 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 la nivelul rinichilor
- dureri de piept
- edem (umflare)
- febră

- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)
- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută)
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecții ale ochilor
- infecții bacteriene
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (afecțiune a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca, de exemplu, lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, 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 al feței (umflarea feței)
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpirații nocturne
- răni
- oboseală musculară neobișnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe)
- întreruperea somnului
- impotență
- inflamații

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)
- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
- reacții alergice severe însoțite de șoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca, de exemplu, inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforație intestinală (orificiu în intestin)
- hepatită

- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată)
- edem al feței (umflare a feței) asociat cu reacții alergice
- eritem polimorf (erupție inflamatorie pe piele)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele
- insuficiență hepatică
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară)
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

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

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)
- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roșii în sânge
- creșterea valorii grăsimilor în sânge
- creșterea valorii 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 valorii acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creșterea valorii zahărului în sânge
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezența autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorilor potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)
- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)
- scăderea numărului de celule albe, celule 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 Hukyndra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:
Când este necesar (de exemplu, atunci când călătoriți), o singură seringă preumplută Hukyndra poate fi păstrată la o temperatură între 20 °C și 25 °C pentru o perioadă de maximum 30 zile - asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la la o temperatură între 20 °C și 25 °C, stiloul injector (pen) **trebuie să fie utilizat în termen de 30 zile sau aruncat**, chiar dacă a fost pus din nou la frigider

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată stiloul injector preumplut din frigider și data la care stiloul trebuie aruncat.

Nu utilizați medicamentul dacă lichidul este tulbure, decolorat sau are flocoane sau particule.

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.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hukyndra
- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte substanțe sunt clorură de sodiu, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Cum arată Hukyndra și conținutul ambalajului
Hukyndra 40 mg soluție injectabilă în stilou preumplut este furnizat ca 0,4 ml soluție injectabilă într-un sistem de injectare pe bază de ac (autoinjector) care conține o seringă din sticlă preumplută cu un ac fix și un dop al pistonului (cauciuc bromobutilic). Stiloul este un dispozitiv de injecție mecanic, de unică utilizare, portabil.

Fiecare ambalaj conține 1, 2 sau 6 stilouri preumplute ambalate într-un blister cu 1, 2 sau 6 tampoane cu alcool.

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

Hukyndra este disponibil numai sub formă de seringă preumplută 40 mg, stilou injector (pen) preumplut 40 mg și seringă preumplută 80 mg.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

Fabricanţi
Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Germania

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanda

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

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

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

Puteți avea acces la detalii despre acest medicament, incluzând un videoclip despre modul de utilizare al stiloului injector (pen) preumplut, prin scanarea cu un smartphone a codului QR de mai jos sau de pe cutia exterioară. Aceleași informații sunt disponibile și la următoarea adresă: hukyndrapatients.com
Codul QR care trebuie inclus

7. Instrucțiuni de utilizare

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE
Stilou injector preumplut Hukyndra (adalimumab)
Soluție injectabilă 40 mg/0,4 ml, pentru utilizare subcutanată

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza stiloul injector (pen) preumplut Hukyndra de unică utilizare

Înainte de injectare

Profesionistul dvs. din domeniul sănătății trebuie să vă arate cum să utilizați stiloul injector preumplut Hukyndra de unică utilizare înainte de a-l utiliza pentru prima dată.

Dacă ați folosit un alt stilou injector cu adalimumab aflat pe piață în trecut, acest stilou funcționează diferit de alte stilouri injectoare. Vă rugăm să citiți complet aceste instrucțiuni pentru a le utiliza în mod complet, pentru a înțelege cum să utilizați în mod adecvat stiloul injector preumplut Hukyndra înainte de injectare.

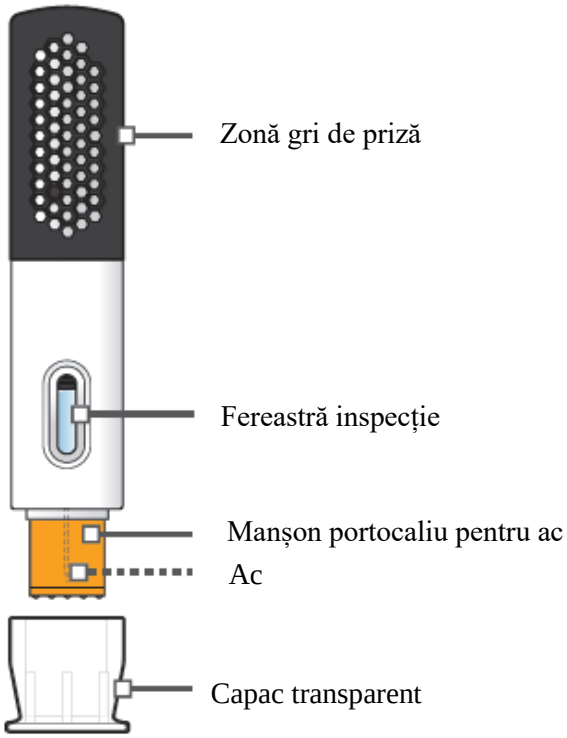
Informații importante

Nu utilizați stiloul și adresați-vă profesionistului dvs. din domeniul sănătății sau farmacistului dacă
- Lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el
- Data de expirare e depășită
- Stiloul a fost lăsat la lumina directă a soarelui
- Stiloul a fost scăpat pe jos sau zdrobit

Păstrați capacul transparent pe ac până imediat înaintea injecției. Nu lăsați stiloul injector preumplut Hukyndra de unică utilizare la îndemâna copiilor.

Citiți instrucțiunile de pe toate paginile înainte de utilizarea stiloului preumplut Hukyndra de unică utilizare.

Stiloul injector preumplut Hukyndra



Cum trebuie să păstrez stiloul injector preumplut Hukyndra de unică utilizare?
Depozitați stiloul injector preumplut Hukyndra de unică utilizare în cutia originală la frigider la o temperatură între 2 °C și 8 °C. Dacă este necesar, de exemplu, atunci când călătoriți, puteți, de asemenea, să păstrați stiloul injector preumplut Hukyndra la o temperatură de 20 °C până la 25 °C pentru cel mult **30 zile**.
Pentru mai multe detalii, consultați pct. 5 din prospect.

PASUL 1: Scoateți stiloul injector preumplut Hukyndra, din frigider și lăsați la o temperatură de 20 °C până la 25 °C timp de 15 până la 30 de minute înainte de injectare

Pasul 1a. Scoateți stiloul injector preumplut Hukyndra din frigider (vezi Figura A).

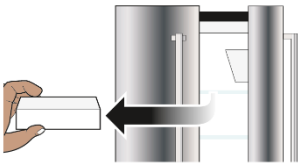


Figura A

Pasul 1b: Țineți stiloul injector preumplut Hukyndra la o temperatură de 20 °C până la 25 °C timp de 15 până la 30 de minute înainte de injectare (vezi Figura B).

Figura B

- **Nu** scoateți capacul transparent cât timp lăsați stiloul injector preumplut Hukyndra să ajungă la temperatură de 20 °C până la 25 °C.
- **Nu** încălziți stiloul injector preumplut Hukyndra în niciun alt mod. De exemplu, **nu** încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte

Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă lichidul a fost congelat (chiar dacă este dezghețat).

PASUL 2: Verificați data de expirare, adunați materialele și spălați-vă mâinile

Pasul 2a. Verificați data de expirare de pe stiloul injector preumplut Hukyndra (vezi Figura C).
Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă data de expirare a fost depășită.

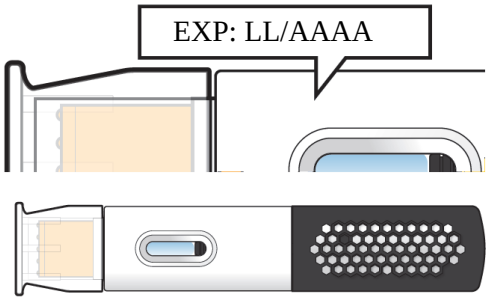


Figura C

Pasul 2b. Puneți pe o suprafață curată și plană (vezi Figura D):

- 1 stilou injector preumplut Hukyndra și un tampon cu alcool
- 1 tampon de vată sau tifon (nu este inclus)
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite rezistent la perforare (nu este inclus). Consultați Pasul 9 de la sfârșitul acestor instrucțiuni pentru a fi folosit cu privire la modul de aruncare (eliminarea) a stiloului injector preumplut Hukyndra.

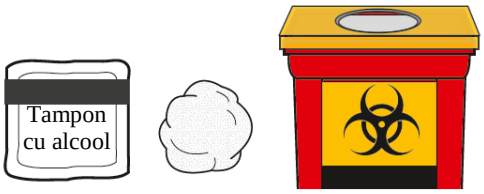


Figura D

Pasul 2c. Spălați-vă și uscați-vă mâinile (vezi Figura E).

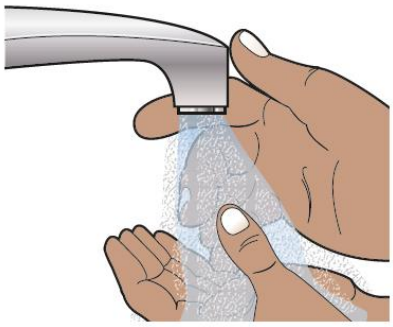


Figura E

PASUL 3: Alegeți un loc pentru administrarea injecției

Pasul 3a. Alegeți un loc de injectare (vezi Figura F):

- Pe partea din față a coapselor sau
- în burtă (abdomen) la distanță de cel puțin 5 cm de ombilic (buric)
- La cel puțin 3 cm de la ultimul loc de injectare

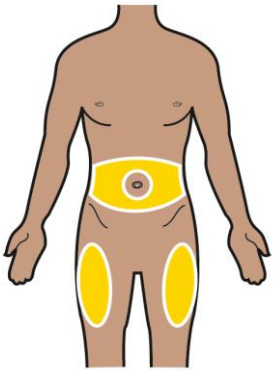


Figura F

Pasul 3b. Ștergeți locul de injectare cu tamponul cu alcool printr-o mișcare circulară (vezi Figura G).

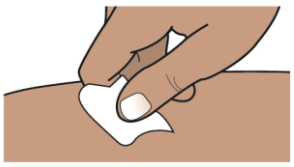


Figura G

Nu injectați prin haine
Nu injectați în pielea care este inflamată, rănită, roșie, tare, plină de cicatrici, are vergeturi, sau în zone cu plăci de psoriazis.

PASUL 4: Verificați medicamentul prin fereastra de inspecție

Pasul 4a. Țineți stiloul injector preumplut Hukyndra cu suprafața gri de prindere orientat în sus. Verificați fereastra de inspecție (vezi Figura H).

- Este normal să vedeți 1 sau mai multe bule în fereastră.
- Asigurați-vă că lichidul este limpede și incolor.

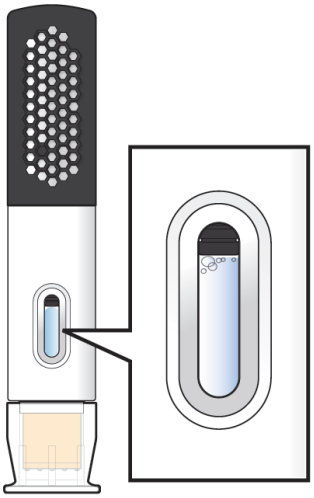


Figura H

Nu folosiți stiloul injector preumplut în cazul în care lichidul este tulbure sau are particule
Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă a fost scăpate pe jos sau strivit.

PASUL 5: Scoateți capacul transparent

Pasul 5a. Trageți capacul transparent drept în jos (vezi Figura I).
Este normal să vedeți că ies câteva picături de lichid prin ac.

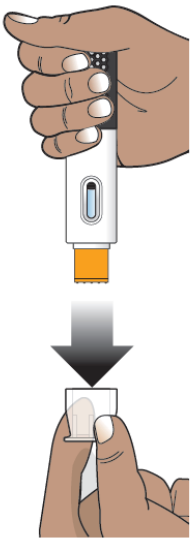


Figura I

Pasul 5b. Aruncați capacul transparent.

Nu puneți la loc capacul transparent pe stilou. Acest lucru poate deteriora acul. Stiloul este gata de utilizare după îndepărtarea capacului transparent.

Pasul 5c. Activați stiloul injector preumplut Hukyndra, astfel încât manșonul portocaliu al acului să fie orientat spre locul de injectare.

PASUL 6: Ciupiți pielea și poziționați stiloul injector preumplut Hukyndra deasupra locului de injectare

Pasul 6a. Apucați pielea la locul de injectare cu cealaltă mână pentru a face o zonă înălțată și țineți ferm.

Pasul 6b. Aplicați capătul alb în unghi drept (unghi de 90˚) față de locul de injectare.

Țineți stiloul injector preumplut, astfel încât să puteți vedea fereastra de vizualizare.

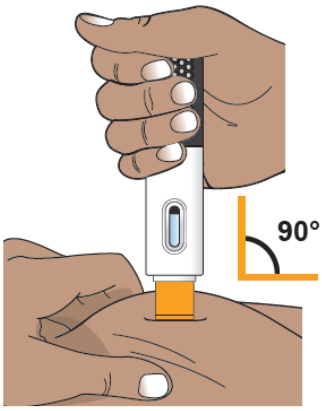


Figura J

PASUL 7: Administrați injecția

Pasul 7a. Împingeți și continuați să împingeți stiloul în jos în locul de injectare (vezi Figura K).

- Primul „clic” va semnala începutul injecție (vezi Figura K). Este posibil să dureze până la 10 secunde după primul „clic” pentru a finaliza injecția.
- Continuați să împingeți stiloul în jos în locul de injectare.
- Injecția este finalizată atunci când indicatorul portocaliu s-a oprit și puteți auzi un al doilea „clic” (vezi Figura L).

Nu ridicați sau nu slăbiți presiunea din locul de injectare, până când nu aveți confirmarea că injecția s-a încheiat.

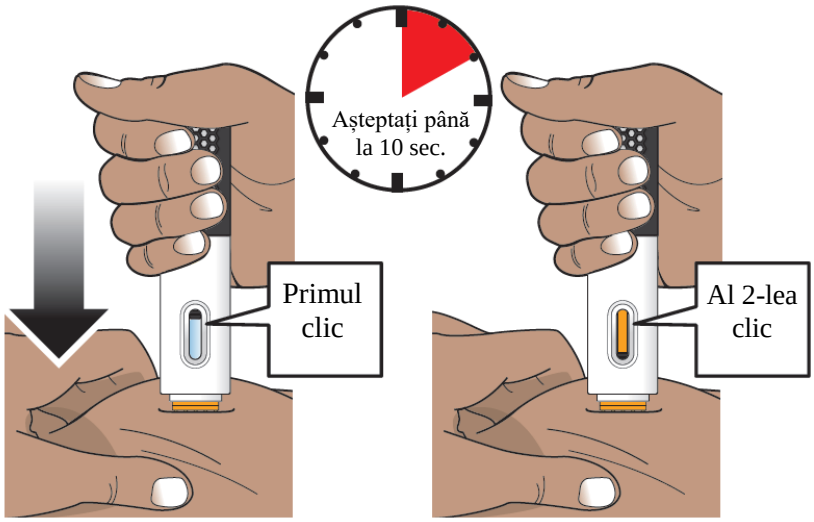


Figura K Figura L

PASUL 8: Scoateți stiloul injector preumplut Hukyndra din piele cu grijă

Pasul 8a. Atunci când injecția este finalizată, trageți încet din piele stiloul injector preumplut Hukyndra. Manșonul portocaliu al acului va acoperi vârful acului (vezi Figura M).

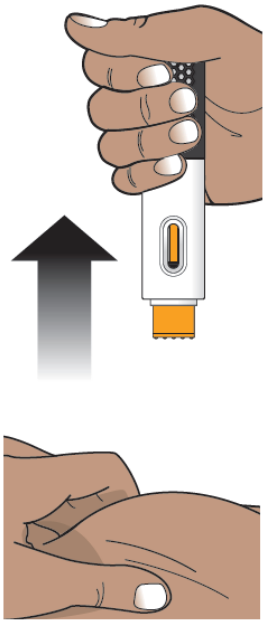


Figura M

Dacă există mai mult de câteva picături de lichid la locul de injectare, contactați profesionistul dvs. din domeniul sănătății pentru ajutor.

Pasul 8b. După terminarea injecției, puneți un tampon de vată sau o bucată de tifon pe piele, peste locul injecției.
Nu frecați.
Este normal să apară o ușoară sângerare la locul injecției

PASUL 9: Cum trebuie să arunc stiloul injector preumplut Hukyndra utilizat?

Pasul 9a. Puneți acele, stilourile și obiectele ascuțite folosite într-un recipient de eliminare a obiectelor ascuțite imediat după utilizare (vezi Figura N).

Nu aruncați (eliminați) stiloul la gunoiul menajer.

Pasul 9b. Capacele transparente, tamponul cu alcool, tamponul de vată sau bucata de tifon, blister-ul și ambalajul pot fi aruncate pe calea reziduurilor menajere.

Figura N

Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți utiliza un recipient de uz casnic care este:

- confecționat din plastic rezistent,
- poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la perforare, prin care obiectele ascuțite nu pot ieși,
- poate fi menţinut în poziţie verticală și stabilă în timpul utilizării,
- nu permite scurgeri și
- este etichetat corespunzător pentru a avertiza cu privire la deșeurile periculoase din interiorul recipientului.

Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să aplicați recomandările locale privind modul corect de eliminare a recipientului pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
Nu aruncați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite folosit în gunoiul menajer.
Nu reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite folosit.

Prospect: Informații pentru pacient

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor 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 pentru pacient**, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Hukyndra și în timpul tratamentului cu Hukyndra. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului în timpul tratamentului și timp de 4 luni de la ultima administrare a tratamentului cu Hukyndra**.
- 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 nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Hukyndra și pentru ce se utilizează

Hukyndra conține substanța activă adalimumab

Hukyndra este utilizat pentru a trata:
- Poliartrita reumatoidă
- Psoriazisul în plăci
- Hidradenita supurativă
- Boala Crohn
- Colita ulcerativă
- Uveita non-infecțioasă

Substanța activă din Hukyndra, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

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

<u>Poliartrită reumatoidă</u>

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Hukyndra se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide moderate până la severe la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

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

Hukyndra poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Hukyndra trebuie utilizat împreună cu metotrexat sau în monoterapie.

Psoriazis în plăci

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.

Hukyndra se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți.

Hidradenită supurativă

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

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți și
- a hidradenitei supurative moderate până la severe, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Hukyndra poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- bolii Crohn moderate până la severe la adulți și
- bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- colitei ulcerative moderate până la severe la adulți și
- colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Uveita non-infecțioasă

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Hukyndra acționează prin reducerea acestei inflamații. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hukyndra

Nu utilizați Hukyndra
- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți tuberculoză activă sau alte infecții grave (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă suferiți de 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
Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați Hukyndra.

Reacții alergice

- În cazul în care prezentați reacții alergice cu simptome precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Hukyndra 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 ulcerație a membrului inferior), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Hukyndra. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Hukyndra. Acest risc crește dacă aveți probleme cu plămânii. Aceste infecții pot fi grave și includ:
  - tuberculoză
  - infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii
  - infecție severă în sânge (sepsis)

În cazuri rare, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Hukyndra.

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza).

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Dacă aveți mai mult de 65 ani, puteți fi mai susceptibil la infecții în timpul tratamentului cu Hukyndra. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Hukyndra. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, plăgi, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

- 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. Nu utilizați Hukyndra dacă aveți tuberculoză activă.
    - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Hukyndra. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare pentru pacient**.
    - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză.
    - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatita B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB.
    - Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. La pacienții purtători ai VHB, adalimumab poate determina ca virusul să devină din nou activ.
    - Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care inhibă sistemul imunitar, reactivarea VHB vă poate pune viața în pericol.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, informați-vă medicul că sunteți sub tratament cu Hukyndra. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Hukyndra.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Hukyndra sau dacă trebuie să vi se administreze Hukyndra în continuare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau al picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Hukyndra.
    - Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.

- Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul de vaccinare pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Hukyndra.
- Dacă ați utilizat Hukyndra pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin cinci luni după ultima doză de Hukyndra pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Hukyndra în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și vi se administrează Hukyndra, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă aveți simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu, dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), trebuie să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți să utilizați Hukyndra.

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. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă aveți febră persistentă, vânătăi ușoare sau sângerați foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți cărora li s-a administrat Hukyndra sau alți blocanți ai TNF.
  - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
  - Dacă utilizați Hukyndra 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 acei pacienți erau tratați, de asemenea, cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
  - Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Hukyndra.
  - În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienții care utilizează adalimumab.
  - Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) cărora li s-a administrat un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boală autoimună

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

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Hukyndra.

Hukyndra împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să luați Hukyndra împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:
- anakinra
- abatacept.

Hukyndra poate fi luat împreună cu:
- metotrexat
- alte medicamente antireumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea
- Trebuie să luați în considerare administrarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Hukyndra.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Hukyndra 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 mamei i s-a administrat adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală cărora nu li s-a administrat adalimumab.
- Hukyndra poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă utilizați Hukyndra în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut să dobândească o infecție.
- Înaintea administrării oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să-l anunțați pe medicul copilului dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că ați utilizat Hukyndra în timpul sarcinii. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Hukyndra poate influenta în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrarea Hukyndra poate să apară senzația că se învârte casa și tulburări de vedere.

3. Cum să utilizați Hukyndra

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

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Hukyndra pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Hukyndra cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Poliartrita reumatoidă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	40 mg la două săptămâni	În poliartrita reumatoidă, se continuă metotrexatul în timpul utilizării Hukyndra. Dacă medicul dumneavoastră decide că nu este adecvată administrarea metotrexatului, se poate administra Hukyndra în monoterapie. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu primiți metotrexat împreună cu tratamentul dumneavoastră cu Hukyndra, medicul dumneavoastră poată decide să vă recomande Hukyndra 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Psoriazisul în plăci		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (o injecție de 80 mg), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Dacă nu aveți un răspuns adecvat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Hidradenită supurativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (o injecție a 80 mg) două săptămâni mai târziu. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	Se recomandă să 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	Prima doză de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.	Dacă nu răspundeți corespunzător la Hukyndra 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boală Crohn		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani și adulți cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză este de 80 mg (o injecție a 80 mg), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză de 160 mg (sub formă de două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub forma unei injecții a 80 mg într-o zi) după două săptămâni. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau la 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Seringa preumplută Hukyndra 80 mg nu trebuie utilizată la copii sau adolescenți cu greutatea mai mică de 40 kg cu boala Crohn, deoarece nu este posibilă administrarea dozelor mai mici de 80 mg.	

Colita ulcerativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (o injecție a 80 mg) două săptămâni mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau la 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați adalimumab în doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (o injecție a 80 mg) două săptămâni mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați adalimumab în doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveită neinfecțioasă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (o injecție de 80 mg), urmată de 40 mg la interval de două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Corticosteroizii sau alte medicamente care influențează sistemul imunitar pot fi continuate în timp ce utilizează Hukyndra. Hukyndra poate fi, de asemenea, administrat în monoterapie.
Copii și adolescenți începând cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 80 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Hukyndra este recomandat pentru administrare în tratamentul concomitent cu metotrexat.

Modul și calea de administrare
Hukyndra este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).
Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare Hukyndra sunt furnizate în pct. 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă luați mai mult Hukyndra decât trebuie
Dacă vă administrați accidental Hukyndra mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Hukyndra. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

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

Dacă încetați să utilizați Hukyndra
Decizia de a opri administrarea Hukyndra trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Hukyndra.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind administrarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Hukyndra conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

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 Hukyndra.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări
- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor
- dificultăți în respirație, la înghițire
- dificultate în respirație în timpul unei activități fizice sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări
- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorțeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine, cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- 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
- durere abdominală
- greață și vărsături
- erupție trecătoare pe piele
- durerel musculo-scheletică

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)
- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și herpes zoster)
- infecții ale urechii
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și ulcerații bucale)
- infecții ale tractului genital
- infecții ale tractului urinar
- infecții micotice
- infecții ale articulațiilor
- tumori benigne
- cancer de piele
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamația ochilor

- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau de învârtire)
- senzație că inima bate repede
- tensiune arterială mare
- înroșirea feței
- hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
- tuse
- astm
- senzație de lipsă de aer
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată)
- mâncărime
- erupție pruriginoasă
- învinețire
- 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 la nivelul rinichilor
- durere în piept
- edem (umflare)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)
- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută)
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecții ale ochilor
- infecții bacteriene
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (tulburare a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu, lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, 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 facial (umflarea feței)
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpirații nocturne
- răni
- oboseală musculară neobișnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe)
- întreruperi ale somnului
- impotență
- inflamații

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)
- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
- reacții alergice severe însoțite de șoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforație intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată)
- edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a feței)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele
- insuficiență hepatică
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară)
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

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

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)
- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roșii în sânge
- creșterea valorii grăsimilor în sânge
- creșterea valorii enzimelor hepatice

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)
- scăderea numărului de celule albe în sânge

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

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)
- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)
- scăderea numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacție adversă, 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 Hukyndra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

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

Alternative de păstrare:
Când este necesar (de exemplu, atunci când călătoriți), o singură seringă preumplută Hukyndra poate fi păstrată la o temperatură între 20 °C și 25 °C pentru o perioadă de maximum 30 zile - asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la 20 °C până la 25 °C, seringa **trebuie să fie utilizată în termen de 30 zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

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

N utilizați dacă lichidul este tulbure, decolorat sau are flocoane sau particule.

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.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hukyndra
- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte substanțe sunt clorură de sodiu, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Cum arată Hukyndra și conținutul ambalajului
Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu protecție pentru ac este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 80 mg dizolvat în 0,8 ml de soluție.
Seringa preumplută de Hukyndra este o seringă din sticlă care conține o soluție de adalimumab.

Fiecare cutie conține 1 seringă preumplută ambalată în blister și 1 tampon cu alcool.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

Fabricanţi
Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Germania

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanda

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

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

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

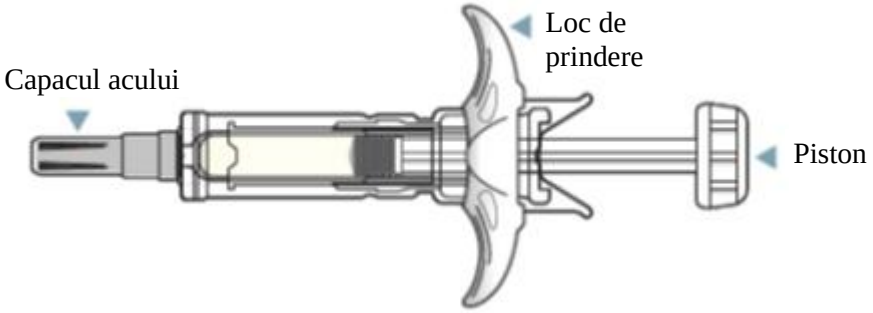
Puteți avea acces la detalii despre acest produs, inclusiv un videoclip despre cum să utilizați seringa preumplută, prin scanarea cu un smartphone a codului QR de mai jos sau de pe cutia exterioară. Aceleași informații sunt disponibile și la următoarea adresă: hukyndrapatients.com
Codul QR care trebuie inclus

7. Instrucțiuni de utilizare

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE
seringă preumplută Hukyndra (adalimumab)
80 mg/0,8 ml soluție injectabilă, pentru utilizare subcutanată

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza seringa preumplută Hukyndra de unică utilizare

Hukyndra seringă preumplută



Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de injectarea seringii preumplute Hukyndra de unică utilizare.

Informații importante:
- Numai pentru injectare subcutanată
- **Nu** utilizați seringa adresați-vă profesionistului dvs. din domeniul sănătății sau farmacistului dacă:
  - lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el
  - Data de expirare e depășită
  - lichidul a fost congelat (chiar dacă a fost dezghețat) sau a fost lăsat în lumina directă a soarelui
  - Seringa preumplută a fost scăpată pe jos sau strivită
- Păstrați capacul acului atașat pe ac până imediat înainte de injecție. A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- Consultați pct. 5 din prospect pentru modul de păstrare a seringii preumplute Hukyndra de unică utilizare.

<u>Înainte de injectare:</u>

Profesionistul dvs. din domeniul sănătății trebuie să vă arate cum să utilizați seringa preumplută Hukyndra de unică utilizare înainte de a o utiliza pentru prima dată.

Utilizările seringii curente cu adalimumab:
Chiar dacă ați utilizat în trecut alte seringi cu adalimumab disponibile pe piață, vă rugăm să citiți complet instrucțiunile, astfel încât să înțelegeți cum să utilizați corect acest dispozitiv înainte de a încerca să injectați.

Întrebări despre utilizarea seringii preumplute Hukyndra?
Discutați cu profesionistul dvs. din domeniul sănătății dacă aveți întrebări.

<u>Pregătirea pentru injectarea seringii preumplute Hukyndra</u>

PASUL 1: Scoateți seringa din frigider și încălziți-o la temperatură de 20 °C până la 25 °C timp de 15-30 minute

1.1 Scoateți Hukyndra din frigider (vezi Figura A).

1.2 Lăsați Hukyndra la temperatura de 20 °C până la 25 °C timp de 15 până la 30 de minute înainte de injectare (vezi Figura B).

- **Nu** scoateți capacul gri al acului în timp ce lăsați Hukyndra să ajungă la temperatura de 20 °C până la 25 °C
- **Nu** încălziți Hukyndra în niciun alt mod. De exemplu, **nu** încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte
- **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul a fost înghețat (chiar dacă este dezghețat).

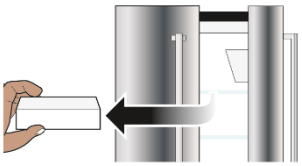


Figura A

Figura B

PASUL 2: Verificați data de expirare și medicamentul lichid

2.1 Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (vezi Figura C).

- **Nu** utilizați seringa preumplută dacă data de expirarem a fost depășită (EXP).

2.2 Verificați medicamentul lichid din seringă pentru a vă asigura că este limpede și incolor (Figura C).

- **Nu** utilizați seringa și adresați-vă profesionistului dvs. din domeniul sănătății sau farmacistului dacă: lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el

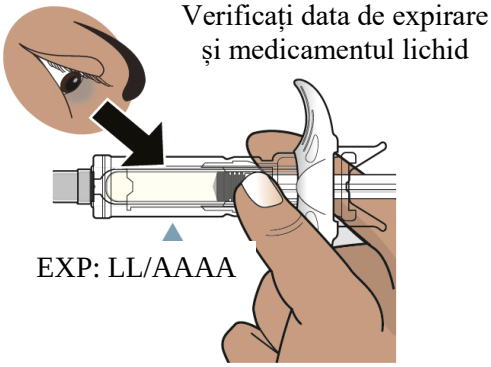


Figura C

PASUL 3: Adunați materialele și spălați-vă mâinile

3.1 Puneți pe o suprafață curată și plană (vezi Figura D):

- 1 seringă preumplută de utilizare unică și
- 1 tampon de vată sau tifon (nu este inclus)
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite rezistente la perforare (nu este inclus). Consultați Pasul 9.

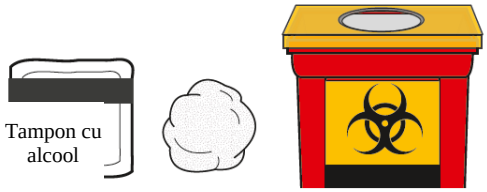


Figura D

3.2 Spălați-vă și uscați-vă mâinile (vezi Figura E).

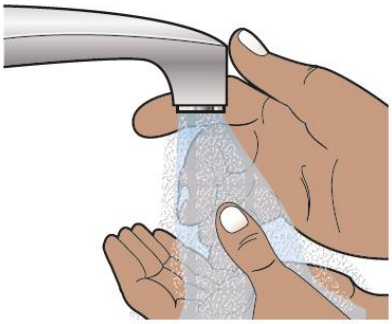


Figura E

<u>Injectarea seringii preumplute Hukyndra</u>

PASUL 4: Alegeți un loc pentru administrarea injecției

4.1 Alegeți un loc de injectare (vezi Figura F):

- Pe partea din față a coapselor sau
- în burtă (abdomen) la distanță de cel puțin 5 cm de ombilic (buric).
- Diferit de ultimul dvs. loc de injectare (la cel puțin 3 cm de la ultimul loc de injectare).

4.2 Ștergeți locul de injectare cu tamponul cu alcool printr-o mișcare circulară (vezi Figura G).

- Nu injectați prin haine.
- Nu injectați în pielea care este inflamată, rănită, roșie, tare, plină de cicatrici, are vergeturi sau în zone cu plăci de psoriazis.

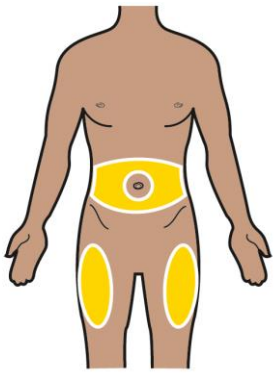


Figura F

Figura G

PASUL 5: Scoateți capacul acului

5.1 Țineți seringa preumplută într-o mână (vezi Figura H).

5.2 Cu cealaltă mână, scoateți ușor capacul acului (vezi Figura H).

- Aruncați capacul acului.
- Nu reatașați l capacul acului.
- Nu atingeți acul cu degetele sau nu-l lăsați să intre în contact cu vreo suprafață
- Țineți seringa preumplută cu acul orientat în sus. Puteți vedea aer în seringă preumplută. Împingeți încet pistonul pentru a scoate aerul prin ac.
- Este posibil să vedeți o picătură de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal.

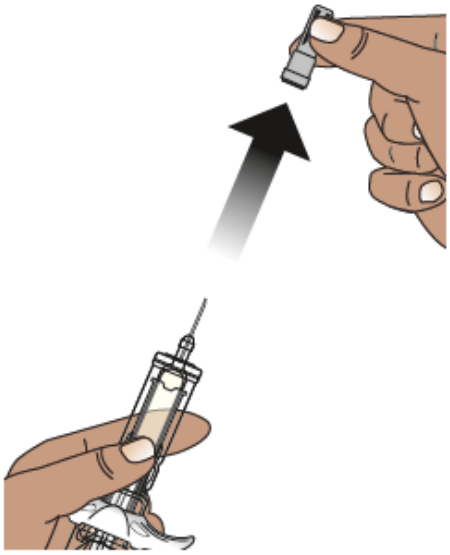


Figura H

PASUL 6: Apucați seringa și prindeți pielea

6.1 Țineți corpul seringii preumplute într-o singură mână, între degetul mare și arătător, ca pe un creion (vezi Figura I). Nu trageți înapoi pistonul în niciun moment.

6.2 Strângeți ușor (ciupiți) zona de piele curățată la locul de injectare (abdomen sau coapsă) cu cealaltă mână (vezi Figura J). Țineți ferm pielea.

Figura I

Figura J

PASUL 7: Injectați medicamentul

7.1 Introduceți acul în pielea prinsă între degete, într-un unghi de 45 de grade, folosind o mișcare rapidă, ca de săgeată (vezi Figura K).

- După introducerea acului, dați drumul la piele.

7.2 Împingeți încet pistonul până când tot lichidul este injectat și seringa preumplută este goală (vezi Figura L).

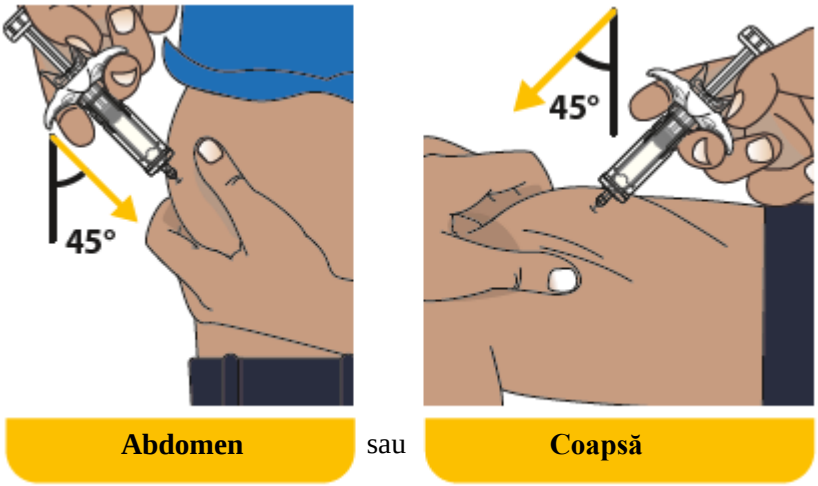


Figura K

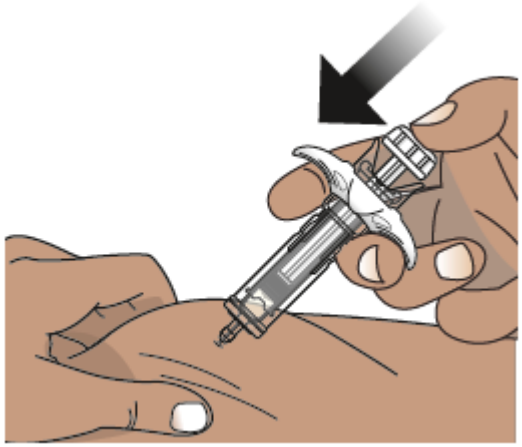


Figura L

PASUL 8: Lăsați seringa preumplută să retragă acul din piele

8.1 Ridicați încet degetul de pe piston. Pistonul va urma mișcarea în sus a degetului și va retrage acul din locul de injectare, în capacul protector al acului (vezi Figura M).

- Acul nu va fi retras decât dacă este injectat tot lichidul. Dacă credeți că nu ați administrat o doză completă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Este normal să vedeți un arc în jurul tijei pistonului după ce acul este retras.

8.2 După terminarea injecției, puneți un tampon de vată sau o bucată de tifon pe piele, peste locul injecției.

- **Nu** frecați.
- Este normal să apară o ușoară sângerare la locul injecției

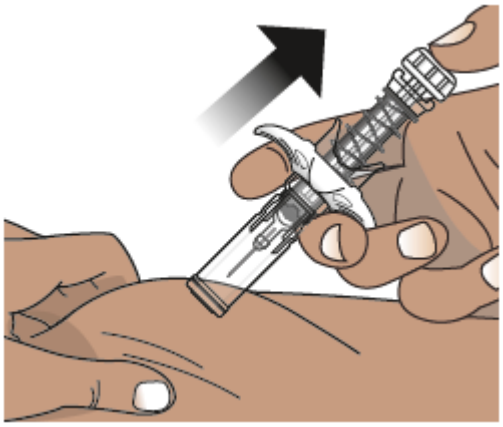


Figura M

<u>Eliminarea seringii preumplute Hukyndra</u>

PASUL 9: Eliminați seringa folosită într-un recipient pentru obiecte ascuțite

9.1 Puneți acele, seringile și obiectele ascuțite folosite într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare (vezi Figura N).

- **Nu** aruncați (eliminați) acele scoase din seringă și seringile pe calea reziduurilor menajere

9.2 Capacele transparente, tamponul cu alcool, tamponul de vată sau bucata de tifon și ambalajul pot fi aruncate pe calea reziduurilor menajere.

Figura N

Informații suplimentare privind eliminarea

- Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți utiliza un recipient de uz casnic care este:
  - confecționat din plastic rezistent,
  - poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la perforare, prin care obiectele ascuțite nu pot ieși,
  - poate fi menţinut în poziţie verticală și stabilă în timpul utilizării,
  - nu permite scurgeri și
  - este etichetat corespunzător pentru a avertiza cu privire la deșeurile periculoase din interiorul recipientului.

Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să aplicați recomandările locale privind modul corect de eliminare a recipientului pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
Nu eliminați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite utilizate pe calea reziduurilor. **Nu** reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite utilizate.

Dacă aveți întrebări, adresați-vă profesionistului dvs. din domeniul sănătății pentru ajutor.

Prospect: Informații pentru pacient

Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
adalimumab

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor 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 pentru pacient**, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Hukyndra și în timpul tratamentului cu Hukyndra. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului în timpul tratamentului și timp de 4 luni de la ultima administrare a tratamentului cu Hukyndra**.
- 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 nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Hukyndra și pentru ce se utilizează

Hukyndra conține substanța activă adalimumab

Hukyndra este utilizat pentru a trata:
- Poliartrita reumatoidă
- Psoriazisul în plăci
- Hidradenita supurativă
- Boala Crohn
- Colita ulcerativă
- Uveita non-infecțioasă

Substanța activă din Hukyndra, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

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

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Hukyndra se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide moderate până la severe la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

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

Hukyndra poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Hukyndra trebuie utilizat împreună cu metotrexat sau în monoterapie.

Psoriazis în plăci

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.

Hukyndra se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți.

Hidradenită supurativă

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

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți și
- a hidradenitei supurative moderate până la severe, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Hukyndra poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- bolii Crohn moderate până la severe la adulți și
- bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- colitei ulcerative moderate până la severe la adulți și
- colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

Uveita non-infecțioasă

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Hukyndra este folosit pentru tratarea
- uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Hukyndra acționează prin reducerea acestei inflamații. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hukyndra.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hukyndra

Nu utilizați Hukyndra
- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți tuberculoză activă sau alte infecții grave (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă suferiți de 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
Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați Hukyndra.

Reacții alergice

- În cazul în care prezentați reacții alergice cu simptome precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Hukyndra 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 ulcerație a membrului inferior), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Hukyndra. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Hukyndra. Acest risc crește dacă aveți probleme cu plămânii. Aceste infecții pot fi grave și includ:
  - tuberculoză
  - infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii
  - infecție severă în sânge (sepsis)

În cazuri rare, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Hukyndra.

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza).

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

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

Tuberculoză

- 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. Nu utilizați Hukyndra dacă aveți tuberculoză activă.
    - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Hukyndra. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare pentru pacient**.
    - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză.
    - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatita B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB.
    - Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. La pacienții purtători ai VHB, Hukyndra poate determina ca virusul să devină din nou activ.
    - Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care inhibă sistemul imunitar, reactivarea VHB vă poate pune viața în pericol.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, informați-vă medicul că sunteți sub tratament cu Hukyndra. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Hukyndra.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Hukyndra sau dacă trebuie să vi se administreze Hukyndra în continuare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau al picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Hukyndra.

- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
- Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul de vaccinare pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Hukyndra.
- Dacă ați utilizat Hukyndra pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin cinci luni după ultima doză de Hukyndra pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Hukyndra în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și vi se administrează Hukyndra, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă aveți simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu, dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), trebuie să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți să utilizați Hukyndra.

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. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă aveți febră persistentă, vânătăi ușoare sau sângerați foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți cărora li s-a administrat Hukyndra sau alți blocanți ai TNF.
  - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
  - Dacă utilizați Hukyndra 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 acei pacienți erau tratați, de asemenea, cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
  - Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Hukyndra.
  - În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienții care utilizează adalimumab.
  - Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) cărora li s-a administrat un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boală autoimună

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

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Hukyndra.

Hukyndra împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să luați Hukyndra împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:
- anakinra
- abatacept.

Hukyndra poate fi luat împreună cu:
- metotrexat
- alte medicamente antireumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea
- Trebuie să luați în considerare administrarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Hukyndra.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Hukyndra 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 mamei i s-a administrat adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală cărora nu li s-a administrat adalimumab.
- Hukyndra poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă utilizați Hukyndra în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut să dobândească o infecție.
- Înaintea administrării oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să-l anunțați pe medicul copilului dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că ați utilizat Hukyndra în timpul sarcinii. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Hukyndra poate influenta în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrarea Hukyndra poate să apară senzația că se învârte casa și tulburări de vedere.

Hukyndra conține sodiu

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

3. Cum să utilizați Hukyndra

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

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Hukyndra pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Hukyndra cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Poliartrita reumatoidă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	40 mg la două săptămâni	În poliartrita reumatoidă, se continuă metotrexatul în timpul utilizării Hukyndra. Dacă medicul dumneavoastră decide că nu este adecvată administrarea metotrexatului, se poate administra Hukyndra în monoterapie. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu primiți metotrexat împreună cu tratamentul dumneavoastră cu Hukyndra, medicul dumneavoastră poată decide să vă recomande Hukyndra 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Psoriazisul în plăci		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (o injecție de 80 mg), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Dacă nu aveți un răspuns adecvat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Hidradenită supurativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (o injecție a 80 mg) două săptămâni mai târziu. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	Se recomandă să 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	Prima doză de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.	Dacă nu răspundeți corespunzător la Hukyndra 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boală Crohn		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani și adulți cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză este de 80 mg (o injecție a 80 mg), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză de 160 mg (sub formă de două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub forma unei injecții a 80 mg într-o zi) după două săptămâni. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau la 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Stiloul injector preumplut de Hukyndra 80 mg nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu greutatea mai mică de 40 kg cu boala Crohn, deoarece nu este posibilă administrarea dozelor mai mici de 80 mg.	

Colita ulcerativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (o injecție a 80 mg) două săptămâni mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau la 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați adalimumab în doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (o injecție a 80 mg) două săptămâni mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați adalimumab în doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveită neinfecțioasă

Vârsta sau greutatea	Cât de mult și cât de des trebuie luat?	Note
Adulți	Prima doză de 80 mg (o injecție de 80 mg), urmată de 40 mg la interval de două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Corticosteroizii sau alte medicamente care influențează sistemul imunitar pot fi continuate în timp ce utilizează Hukyndra. Hukyndra poate fi, de asemenea, administrat în monoterapie.
Copii și adolescenți începând cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 80 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Hukyndra este recomandat pentru administrare în tratamentul concomitent cu metotrexat.

Modul și calea de administrare
Hukyndra este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).
Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare Hukyndra sunt furnizate în pct. 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă luați mai mult Hukyndra decât trebuie
Dacă vă administrați accidental Hukyndra mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Hukyndra. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

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

Dacă încetați să utilizați Hukyndra
Decizia de a opri administrarea Hukyndra trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Hukyndra.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind administrarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări
- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor
- dificultăți în respirație, la înghițire
- dificultate în respirație în timpul unei activități fizice sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor

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

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

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

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

- 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
- durere abdominală
- greață și vărsături
- erupție trecătoare pe piele
- durere musculo-scheletică

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

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și herpes zoster)
- infecții ale urechii
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și ulcerații bucale)
- infecții ale tractului genital
- infecții ale tractului urinar
- infecții micotice
- infecții ale articulațiilor
- tumori benigne
- cancer de piele
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamația ochilor
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau de învârtire)
- senzație că inima bate repede
- tensiune arterială mare
- înroșirea feței
- hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
- tuse

- astm
- senzație de lipsă de aer
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată)
- mâncărime
- erupție pruriginoasă
- învinețire
- 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 la nivelul rinichilor
- durere în piept
- edem (umflare)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)
- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută)
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecții ale ochilor
- infecții bacteriene
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (tulburare a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu, lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, 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 facial (umflarea feței)
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpirații nocturne
- cicatrici
- oboseală musculară neobișnuită

- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe)
- întreruperi ale somnului
- impotență
- inflamații

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)
- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
- reacții alergice severe însoțite de șoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforație intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată)
- edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a feței)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele
- insuficiență hepatică
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară)
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

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

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)
- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roșii în sânge
- creșterea valorii grăsimilor în sânge
- creșterea valorii enzimelor hepatice

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)
- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creșterea valorii acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creșterea valorii zahărului în sânge
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge

- prezența autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorii potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)
- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)
- scăderea numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacție adversă, 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 Hukyndra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:
Când este necesar (de exemplu, atunci când călătoriți), un singur stilou injector preumplut de Hukyndra poate fi păstrat la o temperatură între 20°C și 25°C pentru o perioadă de maximum 30 zile - asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la 20°C până la 25°C, stiloul injector **trebuie să fie utilizat în termen de 30 zile sau aruncat**, chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată stiloul injector preumplut din frigider și data la care stiloul injector trebuie aruncat.

Nu utilizați dacă lichidul este tulbure, decolorat sau are flocoane sau particule.

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.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hukyndra
- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte substanțe sunt clorură de sodiu, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Cum arată Hukyndra și conținutul ambalajului
Hukyndra 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este disponibil sub forma unei soluții injectabile sterile de adalimumab 80 mg dizolvat în 0,8 ml într-un sistem preumplut de injectare pe bază de ac (autoinjector) care conține o seringă preumplută de sticlă cu un ac fix și un dop al pistonului (cauciuc bromobutilic). Stiloul este un dispozitiv de injecție mecanic, de

unică utilizare, portabil.

Fiecare cutie conține 1 sau 3 stilouri injectoare preumplute ambalate în blister și 1 sau 3 tampoane cu alcool.

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

Hukyndra este disponibilă sub formă de seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

Fabricanţi
Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Germania

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islanda

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

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

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

Puteți avea acces la detalii despre acest produs, inclusiv un videoclip despre cum să utilizați stiloul injector (pen) preumplut, prin scanarea cu un smartphone a codului QR de mai jos sau de pe cutia exterioară. Aceleași informații sunt disponibile și la următoarea adresă: hukyndrapatients.com
Codul QR care trebuie inclus

7. Instrucțiuni de utilizare

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE
Stilou injector preumplut Hukyndra (adalimumab)
Soluție injectabilă 80 mg/0,8 ml, pentru utilizare subcutanată

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza stiloul injector (pen) preumplut Hukyndra de unică utilizare

Înainte de injectare

Profesionistul dvs. din domeniul sănătății trebuie să vă arate cum să utilizați stiloul injector preumplut Hukyndra de unică utilizare înainte de a-l utiliza pentru prima dată.

Dacă ați folosit un alt stilou injector cu adalimumab aflat pe piață în trecut, acest stilou funcționează diferit de alte stilouri injectoare. Vă rugăm să citiți complet aceste instrucțiuni pentru a le utiliza în mod complet, pentru a înțelege cum să utilizați în mod adecvat stiloul injector preumplut Hukyndra înainte de injectare.

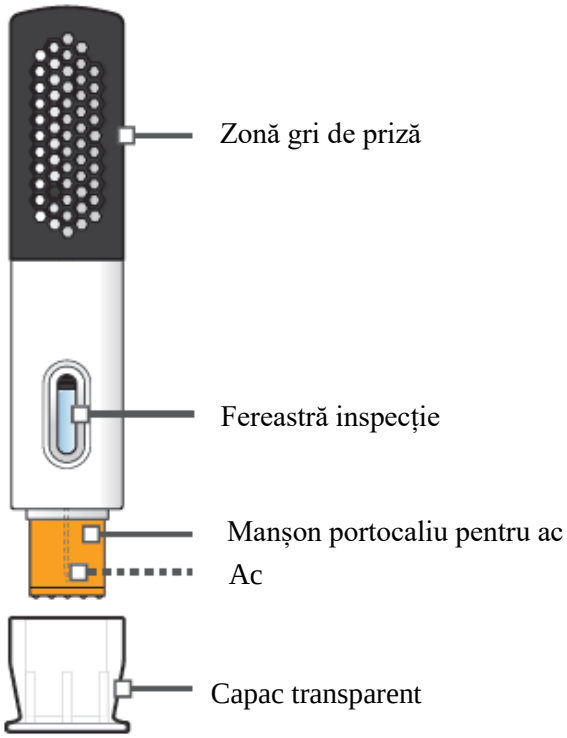
Informații importante

Nu utilizați stiloul și adresați-vă profesionistului dvs. din domeniul sănătății sau farmacistului dacă
- Lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el
- Data de expirare e depășită
- Stiloul a fost lăsat la lumina directă a soarelui
- Stiloul a fost scăpat pe jos sau zdrobit

Păstrați capacul transparent pe ac până imediat înaintea injecției. Nu lăsați stiloul injector preumplut Hukyndra de unică utilizare la îndemâna copiilor.

Citiți instrucțiunile de pe toate paginile înainte de utilizarea stiloului injector preumplut Hukyndra de unică utilizare.

Stiloul injector preumplut Hukyndra



Cum trebuie să păstrez stiloul injector preumplut Hukyndra de unică utilizare?
Depozitați stiloul injector preumplut Hukyndra de unică utilizare în cutia originală la frigider la o temperatură între 2 °C și 8 °C. Dacă este necesar, de exemplu, atunci când călătoriți, puteți, de asemenea, să păstrați stiloul injector preumplut Hukyndra la o temperatură de 20 °C până la 25 °C pentru cel mult **30 zile**.
Pentru mai multe detalii, consultați pct. 5 din prospect.

PASUL 1: Scoateți stiloul injector preumplut Hukyndra, din frigider și lăsați la o temperatură de 20 °C până la 25 °C timp de 15 până la 30 de minute înainte de injectare

Pasul 1a. Scoateți stiloul injector preumplut Hukyndra din frigider (vezi Figura A).

Pasul 1b: Țineți stiloul injector preumplut Hukyndra la o temperatură de 20 °C până la 25 °C timp de 15 până la 30 de minute înainte de injectare (vezi Figura B).

- **Nu** scoateți capacul transparent cât timp lăsați stiloul injector preumplut Hukyndra să ajungă la temperatură de 20 °C până la 25 °C.
- **Nu** încălziți stiloul injector preumplut Hukyndra în niciun alt mod. De exemplu, **nu** încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte
- **Nu** utilizați stiloul injector preumplut dacă lichidul a fost congelat (chiar dacă este dezghețat).

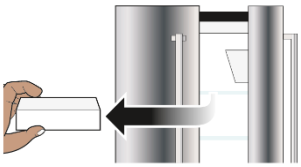


Figura A

Figure B

PASUL 2: Verificați data de expirare, adunați materialele și spălați-vă mâinile

Pasul 2a. Verificați data de expirare de pe stiloul injector preumplut Hukyndra (vezi Figura C).
Nu utilizați stiloul preumplut dacă data de expirare a fost depășită.

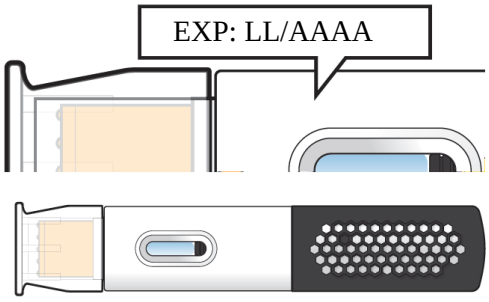


Figura C

Pasul 2b. Puneți pe o suprafață curată și plană (vezi Figura D):

- 1 stilou injector preumplut Hukyndra și un tampon cu alcool
- 1 tampon de vată sau tifon (nu este inclus)
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite rezistent la perforare (nu este inclus). Consultați Pasul 9 de la sfârșitul acestor instrucțiuni pentru a fi folosit cu privire la modul de aruncare (eliminarea) a stiloului injector preumplut Hukyndra.

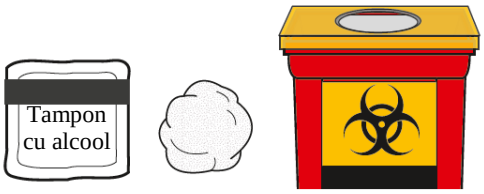


Figura D

Pasul 2c. Spălați-vă și uscați-vă mâinile (vezi Figura E).

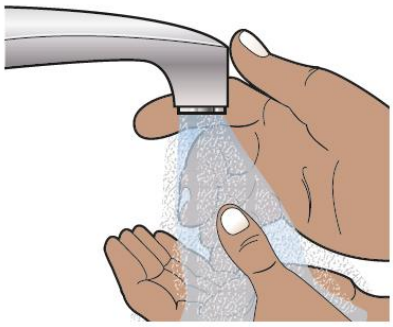


Figura E

PASUL 3: Alegeți un loc pentru administrarea injecției

Pasul 3a. Alegeți un loc de injectare (vezi Figura F):

- Pe partea din față a coapselor sau
- în burtă (abdomen) la distanță de cel puțin 5 cm de ombilic (buric)
- La cel puțin 3 cm de la ultimul loc de injectare

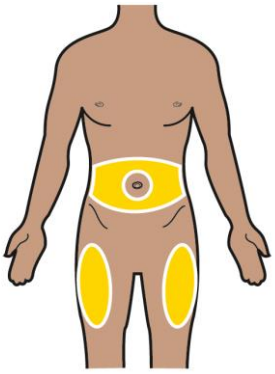


Figura F

Pasul 3b. Ștergeți locul de injectare cu tamponul cu alcool printr-o mișcare circulară (vezi Figura G).

Figura G

Nu injectați prin haine
Nu injectați în pielea care este inflamată, rănită, roșie, tare, plină de cicatrici, are vergeturi, sau în zone cu plăci de psoriazis.

PASUL 4: Verificați medicamentul prin fereastra de inspecție

Pasul 4a. Țineți stiloul injector preumplut Hukyndra cu suprafața gri de prindere orientat în sus. Verificați fereastra de inspecție (vezi Figura H).

- Este normal să vedeți 1 sau mai multe bule în fereastră.
- Asigurați-vă că lichidul este limpede și incolor.

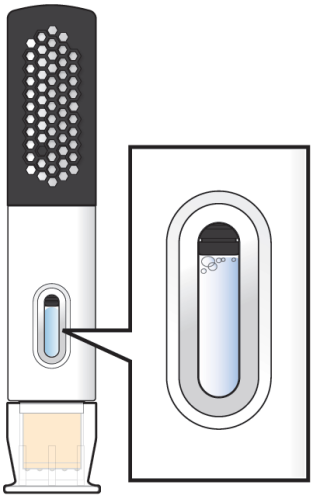


Figura H

Nu folosiți stiloul injector preumplut în cazul în care lichidul este tulbure sau are particule
Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă a fost scăpat pe jos sau strivit.

PASUL 5: Scoateți capacul transparent

Pasul 5a. Trageți capacul transparent drept în jos (vezi Figura I).
Este normal să vedeți că ies câteva picături de lichid prin ac.

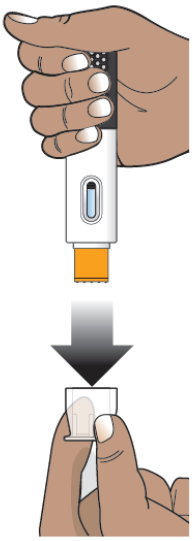


Figura I

Pasul 5b. Aruncați capacul transparent.

Nu puneți la loc capacul transparent pe stilou. Acest lucru poate deteriora acul. Stiloul este gata de utilizare după îndepărtarea capacului transparent.

Pasul 5c. Activați stiloul preumplut Hukyndra, astfel încât manșonul portocaliu al acului să fie orientat spre locul de injectare.

PASUL 6: Ciupiți pielea și poziționați stiloul injector preumplut Hukyndra deasupra locului de injectare

Pasul 6a. Apucați pielea la locul de injectare cu cealaltă mână pentru a face o zonă înălțată și țineți ferm.

Pasul 6b. Aplicați capătul alb în unghi drept (unghi de 90˚) față de locul de injectare.

Țineți stiloul injector preumplut, astfel încât să puteți vedea fereastra de vizualizare.

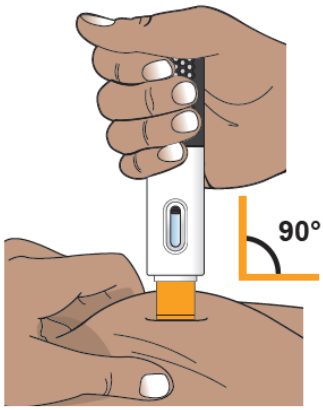


Figura J

PASUL 7: Administrați injecția

Pasul 7a. Împingeți și continuați să împingeți stiloul în jos în locul de injectare (vezi Figura K).

- Primul „clic” va semnala începutul injecție (vezi Figura K). Este posibil să dureze până la 10 secunde după primul „clic” pentru a finaliza injecția.
- Continuați să împingeți stiloul în jos în locul de injectare.
- Injecția este finalizată atunci când indicatorul portocaliu s-a oprit și puteți auzi un al doilea „clic” (vezi Figura L).

Nu ridicați sau nu slăbiți presiunea din locul de injectare, până când nu aveți confirmarea că injecția s-a încheiat.

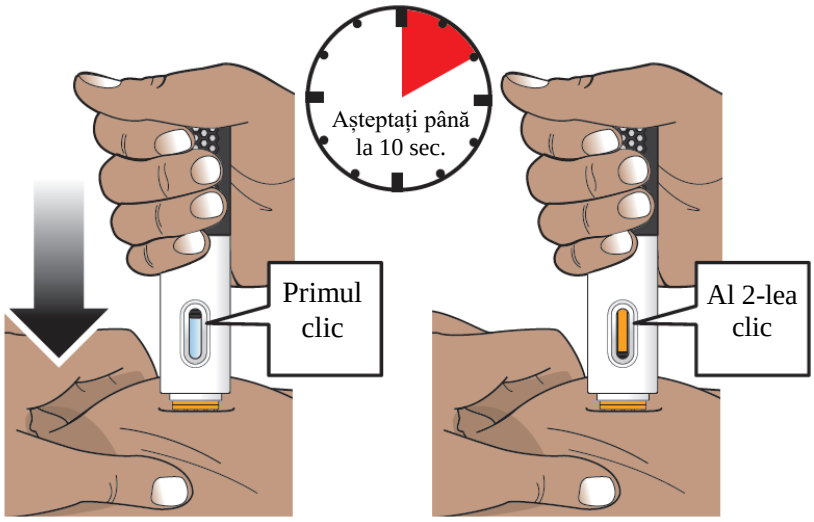


Figura K Figura L

PASUL 8: Scoateți stiloul injector preumplut Hukyndra din piele cu grijă

Pasul 8a. Atunci când injecția este finalizată, trageți încet din piele stiloul injector preumplut Hukyndra. Manșonul portocaliu al acului va acoperi vârful acului (vezi Figura M).

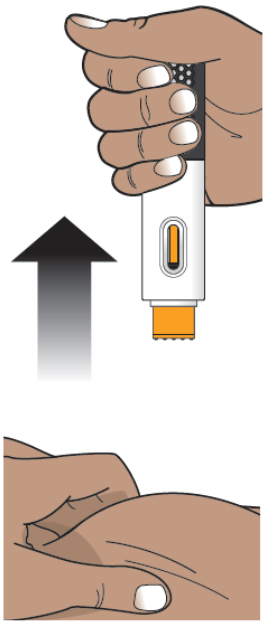


Figura M

Dacă există mai mult de câteva picături de lichid la locul de injectare, contactați profesionistul dvs. din domeniul sănătății pentru ajutor.

Pasul 8b. După terminarea injecției, puneți un tampon de vată sau o bucată de tifon pe piele, peste locul injecției.
Nu frecați.
Este normal să apară o ușoară sângerare la locul injecției

PASUL 9: Cum trebuie să arunc stiloul injector preumplut Hukyndra utilizat?

Pasul 9a. Puneți acele, stilourile și obiectele ascuțite folosite într-un recipient de eliminare a obiectelor ascuțite imediat după utilizare (vezi Figura N).

Nu aruncați (eliminați) stiloul la gunoiul menajer.

Pasul 9b. Capacele transparente, tamponul cu alcool, tamponul de vată sau bucata de tifon, blister-ul și ambalajul pot fi aruncate pe calea reziduurilor menajere.

Figura N

Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți utiliza un recipient de uz casnic care este:

- confecționat din plastic rezistent,
- poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la perforare, prin care obiectele ascuțite nu pot ieși,
- poate fi menţinut în poziţie verticală și stabilă în timpul utilizării,
- nu permite scurgeri și
- este etichetat corespunzător pentru a avertiza cu privire la deșeurile periculoase din interiorul recipientului.

Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să aplicați recomandările locale privind modul corect de eliminare a recipientului pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
Nu aruncați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite folosit în gunoiul menajer.
Nu reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite folosit.