ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Idacio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

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

Fiecare stilou injector (pen) preumplut, doză unică de 0,8 ml, conține adalimumab 40 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție incoloră, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Idacio în asociere cu metotrexat este indicat în:
- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele antireumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, a fost inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severă și progresivă, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

Idacio 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.

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Idacio în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Idacio poate fi

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

Artrită asociată entezitei

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

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

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

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Idacio 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

Idacio este indicat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele antireumatice modificatoare de boală administrate anterior a fost inadecvat. La pacienții cu subtipul de boală poliarticulară simetrică s-a demonstrat că adalimumabul reduce rata de progresie a afectării articulațiilor periferice, în urma măsurării cu raze X (vezi pct. 5.1) și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis

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

Psoriazis în plăci la copii şi adolescenţi

Idacio 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)

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

Boală Crohn

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

Boală Crohn la copii și adolescenți

Idacio 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.

Colită ulcerativă

Idacio 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.

Colită ulcerativă la copii și adolescenți

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

Uveită

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

Uveită la copii și adolescenți

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

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

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

Doze

Poliartrită reumatoidă

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

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Idacio. Pentru administrarea în asociere 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 Idacio 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 reconsiderată 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 de zile sau mai lungă, determină un răspuns clinic de aceeași amploare și un profil de siguranță similar cu cel observat înainte de întreruperea administrării.

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

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

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

Psoriazis

Doza de Idacio recomandată la pacienții adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de doze de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni, începând cu prima 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 Idacio 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu 40 mg administrat săptămânal sau 80 mg la două săptămâni trebuie reevaluate atent în cazul unui pacient care nu răspunde adecvat după creșterea dozei (vezi pct. 5.1). Dacă se obține un răspuns adecvat la 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 Idacio la pacienții adulți cu hidradenită supurativă (HS) este inițial de 160 mg în ziua 1 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, în 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 forma a două injecții a 40 mg într-o zi). Dacă este necesar, se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Idacio. Se recomandă ca, în timpul tratamentului cu Idacio, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

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

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

Beneficiul și riscul tratamentului de lungă durată trebuie să fie reevaluate periodic (vezi pct 5.1).

Boală Crohn

La inițierea tratamentului, doza de Idacio recomandată pentru pacienții adulți cu boală 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 patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, în două zile consecutive), urmată de 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare în timpul inițierii tratamentului.

După inițierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg, administrată la două săptămâni, prin injecție subcutanată. Ca alternativă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Idacio iar semnele și simptomele bolii au reapărut, Idacio se poate administra din nou. Experiența privind administrarea din nou după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

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

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratamentul cu Idacio 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Idacio 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 timpul acestei perioade de timp.

Colită ulcerativă

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

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

Unii pacienți care au avut un răspuns insuficient la tratamentul cu Idacio 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Idacio 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 Idacio nu trebuie continuat la pacienții care nu au răspuns la tratament în timpul acestei perioade.

Uveită

Doza de Idacio 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 Idacio poate fi inițiat în asociere cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente nonbiologici imunomodulatori. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu Idacio.

Se recomandă ca beneficiul și riscul tratamentului de lungă durată să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Administrarea adalimumabului nu a fost studiată în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la vârsta de 2 ani

Doza de Idacio recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, cu vârsta de la 2 ani, se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Idacio se administrează la două săptămâni prin injectare subcutanată.

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

Greutate pacient	Schema de tratament
10 kg până la < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Idacio nu este disponibil sub alte forme de prezentare care să permită o dozare în funcție de greutate la copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 30 de kg.

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

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

Artrită asociată entezitei

Doza de Idacio recomandată pentru pacienții cu artrită asociată entezitei, cu vârsta de la 6 ani, se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 2). Idacio se administrează la două săptămâni, prin injectare subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Idacio la pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutate pacient	Schema de tratament
15 kg până la < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Idacio nu este disponibil sub alte forme de prezentare care să permită o dozare în funcție de greutate la copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 30 de kg.

Administrarea adalimumabului nu a fost studiată la pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani.

Artrită psoriazică și spondiloartrită axială inclusiv spondilită anchilozantă

Nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu spondilită anchilozantă și artrită psoriazică.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

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

Greutate pacient	Schema de tratament
15 kg până la < 30 kg	-
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doze a 40 mg administrate la două săptămâni, începând cu prima săptămână după doza inițială

Idacio nu este disponibil sub alte forme de prezentare care să permită o dozare în funcție de greutate la copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 30 de kg.

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

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

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

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

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

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

Doza de Idacio recomandată este de 80 mg în săptămâna 0, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1, administrată prin injectare subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Idacio 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 Idacio. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Idacio, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni trebuie evaluată atent la pacienții care nu prezintă nicio ameliorare în această perioadă de timp.

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

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

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

Idacio nu este disponibil sub alte forme de prezentare care să permită o dozare în funcție de greutate la copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Doza de Idacio recomandată la pacienții cu boală Crohn, cu vârsta între 6 și 17 ani, se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 4). Idacio se administrează prin injectare subcutanată.

Tabelul 4. Doza de Idacio la copii și adolescenți cu boală Crohn

Greutate pacient	**Doza de inducție**	**Doza de menținere începând cu săptămâna 4**
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	• 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de reacții 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

Idacio este disponibil numai sub formă de seringă preumplută a 40 mg și stilou injector (pen) preumplut a 40 mg. Astfel, nu este posibil să se administreze Idacio pacienților care necesită mai puțin de 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 utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Colită ulcerativă la copii și adolecenți

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

Tabelul 5. Doza de Idacio pentru pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă

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

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

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

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

Uveită la copii și adolescenți

Doza de Idacio recomandată la pacienții copii și adolescenți cu uveită, cu vârsta de la 2 ani, se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 6). Idacio se administrează prin injectare subcutanată.

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

Tabelul 6. Doza de Idacio la pacienți copii și adolescenți cu uveită

Greutate pacient	Schema de tratament
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni, în asociere cu metotrexat

Idacio nu este disponibil sub alte forme de prezentare care să permită o dozare în funcție de greutate la copii și adolescenții cu greutatea corporală sub 30 de kg.

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

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

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

Mod de administrare

Idacio se administrează prin injectare subcutanată. Instrucțiunile complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

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

4.3 Contraindicații

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

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Infecții

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

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

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

Infecții grave

S-au raportat infecții grave, inclusiv sepsis cauzat de infecții bacteriene, micobacteriene, infecții micotice, parazitare și virale invazive sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioză, legioneloză și pneomocistoză, la pacienți care primesc adalimumab.

Alte infecții grave, observate în studii clinice, sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia. S-au raportat cazuri de spitalizare sau cu final letal asociate infecțiilor.

Tuberculoză

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

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

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

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

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

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Idacio 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 primesc 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 Idacio. 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-TNF, inclusiv adalimumab și care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu, antigen de suprafață pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Idacio, pacienții trebuie testați din punct de vedere a prezenței infecției VHB. Pentru pacienții cu test pozitiv pentru infecția cu virusul hepatitic B, se recomandă consultul unui medic specialist cu expertiză în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Idacio 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-TNF. Administrarea Idacio trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament antiviral eficace împreună cu tratament de susținere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniștii-TNF (factor de necroză tumorală), inclusiv 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 scleroză multiplă și nevrită optică, și de boală demielinizantă periferică, inclusiv sindromul Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Idacio trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, preexistente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecțiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Idacio. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Idacio, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariție.

Reacții alergice

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

Imunosupresie

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

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

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

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

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau 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 Idacio la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

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

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

Din datele actuale, nu se cunoaște dacă tratamentul cu adalimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau a cancerului de colon. Toți pacienții cu colită ulcerativă care au un risc crescut 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 de 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-TNF. Au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu, trombocitopenie, leucopenie) în timpul administrării adalimumab. Toți pacienții care primesc Idacio 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 Idacio trebuie luată în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 de subiecți adulți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la

vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc adalimumab.

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

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

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic, utilizând alt antagonist-TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienți cărora li s-a administrat adalimumab. Idacio trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Idacio este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderată până la severă (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Idacio trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

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

Administrarea simultană de medicamente MARMB 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 simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist-TNF. Prin urmare, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra (vezi pct. 4.5).

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

Chirurgie

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

Ocluzia intestinului subțire

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

Copii și adolescenți

Vezi pct. „Vaccinări" de mai sus.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doza de 0,8 ml, adică practic „nu conține sodiu".

Polisorbați
Acest medicament conține 0,8 mg polisorbat 80 în fiecare seringă preumplută și în fiecare stilou injector (pen) preumplut, echivalent cu 1,0 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice.

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

Administrarea simultană de Idacio cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de medicamente MARMB biologice sau antagoniști-TNF").

Administrarea simultană de Idacio cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de medicamente MARMB biologice sau antagoniști-TNF").

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

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

Sarcina

Un număr mare (aproximativ 2 100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab și finalizate cu nașterea unui făt viu, incluzând mai mult de 1 500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creștere a ratei de apariție a malformațiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Obiectivul primar a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustat, 95% IÎ 0,38-4,52), respectiv de 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și de 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustat, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustat (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru obiectivele secundare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, 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 adalimumabului în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNFα. În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind efectele abalimumabului asupra fertilității.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumab a fost studiat la 9 506 de pacienți în cadrul unor studii clinice pivot controlate și deschise, pe o perioadă de până la 60 de luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă instalată recent sau cu evoluție de lungă durată, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei), precum și pacienți cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită

supurativă și uveită. În studiile controlate pivot au fost implicați 6 089 de pacienți care au primit adalimumab și 3 801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

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

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

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniștii-TNF, precum adalimumab, afectează sistemul imunitar și utilizarea lor poate să afecteze sistemul de apărare a organismului împotriva infecțiilor și a cancerului.

De asemenea, s-au raportat infecții care pun în pericol viața și letale (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea hepatitei B (VHB) și malignități variate [inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)], în timpul administrării adalimumab.

De asemenea, s-au raportat 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, reacțiile adverse la pacienții copii și adolescenți au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață, și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în Tabelul 7, de mai jos: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100), rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescătoare a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana numită clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO) apare un asterisc (*) dacă se găsesc informații suplimentare și în capitolele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 7
Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție 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)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Frecvente	Infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții articulare
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită[1)]
Tumori maligne, benigne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepția melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puțin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie[1)]
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T[1)] carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat)[1)], sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie, (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergie sezonieră)
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză[1)], vasculită
	Rare	Anafilaxie[1)]
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Creșterea lipidelor serice
	Frecvente	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 vascular cerebral[1)], tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) [1)]
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate, tinitus

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic[1)], aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	Astm bronșic, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonar[1)], pneumonie interstițială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumonie, revărsat pleural[1)]
	Rare	Fibroză pulmonară[1)]
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greață și vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastrointestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom „sicca”
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Rare	Perforație intestinală[1)]
Tulburări hepato-biliare*	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B[1)], hepatită autoimună[1)]
	Necunoscută	Insuficiență hepatică[1)]
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) [1)], urticarie, vânătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie[1)], prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf[1)], sindrom Stevens-Johnson[1)], edem angioneurotic[1)], vasculită cutanată[1)] reacție cutanată de tip lichenoid[1)]
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei[1)]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului[1)]

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Tulburări de erecție
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, pirexie[1)]
	Mai puțin frecvente	Inflamație
Investigații diagnostice*	Frecvente	Tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti-ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate[2)]
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedură	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informații suplimentare se găsesc și la pct. 4.3, 4.4 și 4.8
** inclusiv studii deschise extinse
[1)] inclusiv datele din raportările spontane
[2)] în cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutății corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) - 0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boală 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 cu tratament săptămânal cu adalimumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumab.

Uveită

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

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

Infecții

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

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

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 de 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 de 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 de pacienți copii și adolescenți, cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 93 de pacienți copii și adolescenți, cu o expunere de 65,3 ani-pacienți. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu uveită, nu s-a observat nicio afecține malignă la 60 de 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, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și cu uveită, cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip non-melanom în proporție (interval de încredere 95%) de 6,8 (4,4-10,5) per 1 000 ani–pacienți dintre 5 291 de pacienți tratați cu adalimumab *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1 000 ani-pacienți dintre 3 444 de pacienți din grupul control (durata medie de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția (interval de încredere 95%) de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0-13,0) per 1 000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 3,2 (1,3-7,6) per 1 000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție (interval de încredere 95%) de 2,7 (1,4-5,4) per 1 000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și 0,6 (0,1-4,5) per 1 000 ani–pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul (interval de încredere 95%) limfoamelor a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1 000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1-4,5) per 1 000 ani–pacienți dintre pacienții grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii și studiile de tip extins, deschise, în desfășurare și finalizate cu o durată medie de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6 427 de pacienți și peste 26 439 ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și

cancer cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1 000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip non-melanom este de aproximativ 9,6 per 1 000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului este de aproximativ 1,3 per 1 000 ani-pacienți.

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

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

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de sânge pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienții tratați cu adalimumab și la 8,1% din pacienții care au primit placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii antinucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3 441 tratați cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Niciun pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-biliare

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

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

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu boală Crohn și colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 52 de săptămâni, creșterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 0,9% dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,9% dintre pacienții din grupul de 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 de săptămâni, s-a observat creșterea ALT ≥ 3 x LNS la 2,6% (5/192) dintre toți pacienții, din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la inițierea tratamentului.

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

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

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

În studiile controlate cu adalimumab, cu durată de până la 80 săptămâni (doze inițiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1), la pacienții adulți cu uveită tratați cu adalimumab, expunerea mediană a fost de 166,5 zile la pacienții tratați cu adalimumab, respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul de control, iar creșterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 2,4% dintre pacienții din grupul de 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 menținere de 0,6 mg/kg (până la maxim 40 mg) la două săptămâni (N=31) și ale unei doze de menținere de 0,6 mg/kg (până la maxim 40 mg) în fiecare săptămână (N=32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (până la maxim 160 mg) în săptămâna 0 și săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (până la maxim 80 mg) în săptămâna 2 (N=63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (până la maxim 160 mg) în săptămâna 0, placebo în săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (până la maxim 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 care au primit adalimumab s-au raportat cazuri de insuficiență hepatică, precum și afecțiuni hepatice mai puțin severe, care pot preceda insuficiența hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate 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), cod ATC: L04AB04.

Idacio este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului http://www.ema.europa.eu.

Mecanism de acțiune

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

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

Efecte farmacodinamice

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrită reumatoidă

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3 000 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, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 de luni.

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

În studiul PR II au fost evaluați 544 de 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.
Doze de 20 sau 40 mg adalimumab au fost administrate prin injectare subcutanată fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 de 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 12,5-25 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 administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 de

săptămâni, 457 de pacienții au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg/MTX, din două în două săptămâni, pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 de pacienți cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic preexistent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 de 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 de săptămâni.

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

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

Răspuns ACR

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

Tabelul 8
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo-controlate
(procent de pacienți)

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

[a]Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni și studiul PR III la 24 și 52 de săptămâni
[b]40 mg adalimumab administrate din două în 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 PCR (mg/dl)] au fost ameliorate după 24 sau 26 de săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 de săptămâni.

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, 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 de pacienți (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 de pacienți (63,2%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 41 de 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 tratați cu adalimumab și tratament standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratament standard (p <0,001).

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

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

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

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

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

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

În săptămâna 52, 42,9% din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) <2,6) comparativ cu 20,6% din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4% din pacienții care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat (p <0,001) sau adalimumab în monoterapie (p <0,001). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar (p=0,447).
Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru adalimumab în monoterapie sau pentru tratamentul asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 de subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

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

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

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

Tabelul 10
Modificări radiografice medii peste 12 luni, în studiul PR III

	Placebo/MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX-Adalimumab/MTX (interval[b] de încredere 95%)	Valoare p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Scor de eroziune	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Scor ÎSA[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

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

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 radiografice medii în săptămâna 52, în studiul PR V

	MTX n=257 (interval de încredere 95%)	Adalimumab n=274 (interval de încredere 95%)	Adalimumab/MTX n=268 (interval de încredere 95%)	Valoare p[a]	Valoare p[b]	Valoare p[c]
Scor Sharp Total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor ÎSA	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 tratat concomitent cu adalimumab și metotrexat (63,8% și, respectiv 61,2%) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% și, respectiv 33,5%, p <0,001) și cu grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7%, p <0,002 și, respectiv 44,5%, p <0,001).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru adalimumab în monoterapie și, respectiv pentru tratament concomitent cu adalimumab/ metotrexat, modificarea medie a Scorului Sharp Total modificat la nivelul anului10 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 adalimumabului în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativă statistic, a indexului de dizabilitate HAQ față de situația inițială, în luna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul PR III la săptămâna 52. Rezultatele Chestionarului Short Form Health (SF 36) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice (PCS), 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 de luni) de tratament de tip "deschis". Ameliorarea calității vieții a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 de luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătățirea indicelui de dizabilitate HAQ și componenta fizică a SF 36 au prezentat o ameliorare mai mare ($p<0,001$) în tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat în monoterapie și tratamentul cu 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 a studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

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

În studiul SA I mai mare în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu adalimumab comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 de 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 spondilita anchilozantă
[b] Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienții tratați cu adalimumab au avut SF 36 și indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătățite în săptămâna 12 și s-au menținut în săptămâna 24.

Evoluții similare (nu toate semnificative statistic) au fost observate în studiul mai restrâns SA II dublu-orb, randomizat, placebo-controlat efectuat la 82 de pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a SA

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

Studiul I nr-axSpA

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

Treizeci și trei de pacienți (18%) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 146 de pacienți (79%) cu AINS, la momentul inițial. Perioada de studiu dublu-orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienții au fost tratați cu adalimumab 40 mg, administrat subcutanat din două în două săptămâni, pentru o perioadă adițională de până la 144 de

săptămâni. Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătățire semnificativă a semnelor și simptomelor nr-axSpA activă la pacienții tratați cu 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%***
Remisiune parțială ASAS	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
Boală inactivă ASDAS	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] Scor de activitate a spondilitei anchilozante
[d] modificare medie față de valoarea inițială
[e] n=91 placebo și n=87 adalimumab
[f] Proteina C-Reactivă cu sensibilitate mare (mg/L)
[g] n=73 placebo și n=70 adalimumab
[h] Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada
[i] n=84 placebo și adalimumab
[j] n=82 placebo și n=85 adalimumab
***,**, * Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ și, respectiv $< 0,05$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo

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

Oprirea inflamației

Îmbunătățirea semnificativă a semnelor de inflamație, măsurată prin hs-PCR și RMN, atât la nivelul articulațiilor sacroiliace, cât și la nivelul coloanei vertebrale, a fost menținută la pacienții tratați cu adalimumab până în 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 statistic mai mare în scorul total HAQ-S și scorul componentei fizice SF-36 (SCF) de la momentul inițial până în săptămâna 12. Îmbunătățirea calității vieții și funcționalitatea articulară s-au menținut în timpul extensiei deschise până în săptămâna 156.

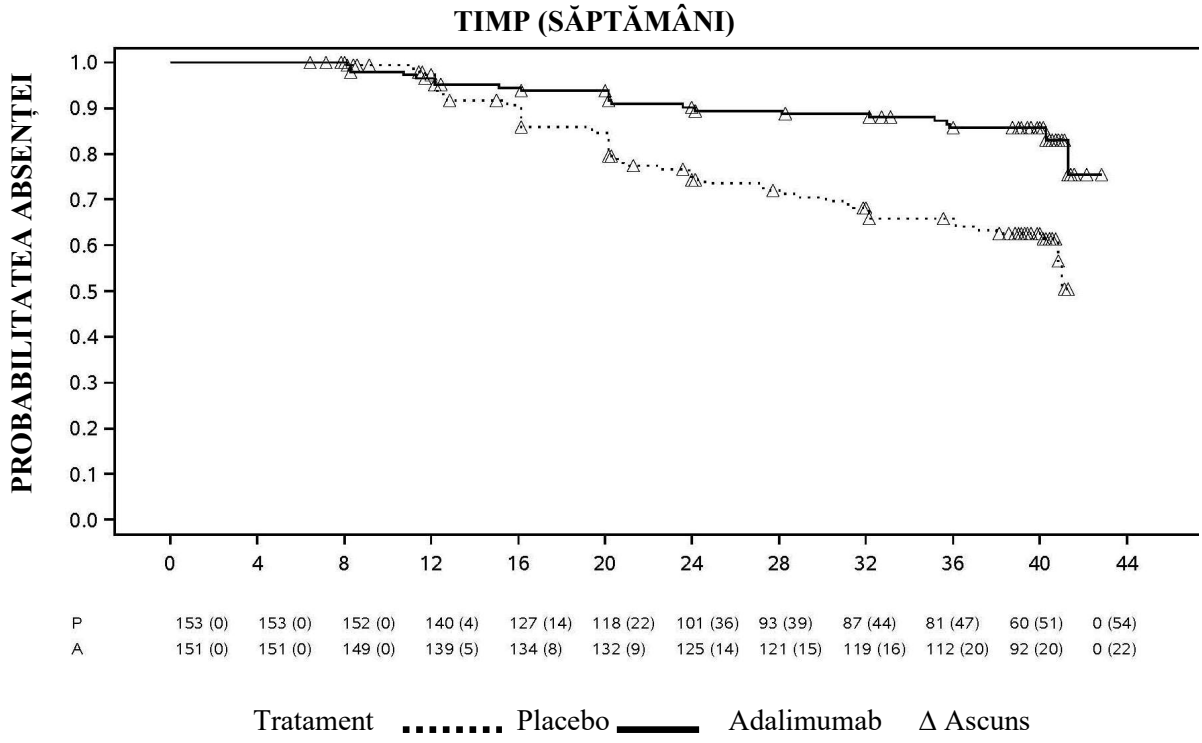
Studiul II nr-axSpA

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

Acești pacienți au avut, de asemenea, evidențe obiective de inflamație la nivelul articulațiilor sacroiliace sau al coloanei vertebrale la examenul RMN sau valori crescute ale hs-PCR. 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 a fost de 68 de săptămâni). Subiecții la care s-a reactivat boala în perioada dublu-orb au primit tratament de salvare cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de cel puțin 12 săptămâni.

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

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier rezumând 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 de pacienți (56,9%) s-a obținut remisiunea (ASDAS < 1,3) după 12 săptămâni de la reluarea tratamentului deschis.

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

Tabelul 14
Răspunsul privind eficacitatea în perioada placebo-controlată în studiul II nr-axSpA

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%***
Remisiune parțială ASAS[a]	26,8%	42,1%**
Boală inactivă ASDAS[c]	33,3%	57,2%***
Reactivare parțială[d]	64,1%	40,8%***

[a] Evaluarea Societății Internaționale de Spondilatrită
[b] Valoarea inițială este definită ca valoare inițială în perioada deschisă atunci când pacienții au boală activă
[c] Scorul de activitate al bolii spondilită anchilozantă
[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 placebo-controlate, studiile APs I și II, efectuate la pacienți cu artrită psoriazică activă, forma moderată până la severă, s-a studiat administrarea a 40 mg adalimumab la fiecare două săptămâni. În studiul APs I, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați 313 pacienți adulți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și dintre care aproximativ 50% utilizau metotrexat. În studiul APs II, cu o durată de 12 săptămâni, au fost tratați 100 de pacienți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul MARMB. La finalul ambelor studii, au fost înrolați 383 de pacienți în studiul extins deschis, cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg la 2 săptămâni.

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

Tabelul 15
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate privind artrita psoriazică (procent 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 Săptămâna 24	 14% 15%	 58%*** 57%***	 16% N/A	 39%* N/A
ACR 50 Săptămâna 12 Săptămâna 24	 4% 6%	 36%*** 39%	 2% N/A	 25%*** N/A
ACR 70 Săptămâna 12 Săptămâna 24	 1% 1%	 20%*** 23%***	 0% N/A	 14%* N/A

*** $p < 0,001$ pentru toate comparațiile dintre adalimumab și placebo
* $p < 0,05$ pentru toate comparațiile dintre 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 mâinilor, încheieturilor mâinilor și ale picioarelor în faza inițială și în săptămâna 24, în timpul perioadei dublu-orb atunci când pacienții utilizau adalimumab sau placebo și în săptămâna 48, atunci când toți pacienții erau în perioada deschisă cu adalimumab. A fost utilizat un Scor Sharp Total modificat (SSTm) care a inclus articulațiile interfalangiene distale (adică, nu este identic cu SST utilizat pentru poliartrita reumatoidă).

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

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

Psoriazis

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienții adulți cu psoriazis în plăci cronic [interesare a ariei de suprafață corporală (BSA) ≥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 de psoriazis, moderate până la severe cu psoriazis palmar și/sau plantar concomitent, care erau candidați la tratament sistemic, într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (Studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1 212 pacienți pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienții au utilizat placebo sau adalimumab în doza inițială de 80 mg, urmată după o săptămână de la doza inițială de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au atins cel puțin un răspuns 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) cu privire la psoriazis a comparat eficacitatea și siguranța utilizării adalimumab față de utilizarea metotrexatului și placebo, la 271 de pacienți. 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 (începând 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
Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul Ps I (REVEAL) în săptămâna 16

	Placebo N=398 n (%)	**40 mg adalimumab la două săptămâni N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20)[b]
PGA: Normal/minim	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Procentul pacienților care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca rată ajustată la centru
[b] p <0,001, adalimumab *versus* placebo

Tabelul 17
Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul Ps II (CHAMPION) în săptămâna 16

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**40 mg adalimumab la două săptămâni N=814 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 <0,001adalimumab *versus* placebo
[b] p <0,001 adalimumab *versus* metotrexat
[c] p <0,01 adalimumab *versus* placebo
[d] p <0,05 adalimumab *versus* metotrexat

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

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 de pacienții care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 de 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 de 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 mediu între recăderi (scădere a scorului inițial PGA la "moderat" sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5% (218/285) dintre pacienți care au reluat tratamentul au avut după 16

săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA "ușor" sau "minim", indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1% [123/178] dintre pacienții a căror simptomatologie a recidivat și respectiv 88,8% [95/107] dintre pacienții a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranței similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

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

În studiul extins, deschis, 26,4% (92/349) și 37,8% (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal 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 de pacienți cu placarde cronice de psoriazis, moderate până la severe 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% versus 4,3% [p = 0,014]).

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

Obiectiv final	Săptămâna 16 placebo-controlat		Săptămâna 26 placebo-controlat		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=109	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[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 unghial 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 tratați cu 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, dublu-orb, comparativ cu placebo și într-un studiu deschis extins la pacienți adulți cu hidradenită supurativă (HS), moderată până la severă, care au avut intoleranță, au avut o contraindicație sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puțin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienții din studiile HS-I și HS-II au avut stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puțin 3 abcese sau noduli inflamatori.

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

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

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

Răspuns clinic

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

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

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

	Studiu HS I		Studiu HS 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%)***
≥30% Reducere a durerii cutanate[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)***

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab *versus* placebo

[a] Dintre toți pacienții randomizați.

[b] Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3, pe baza Scalei de Evaluare Numerice 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată imaginabilă.

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% *versus* 11,4%) și drenajul fistulelor (30,0 % *versus* 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; Studii HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului la tratament-legat de medicament (TSQM; Studii 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 în săptămâna 12 la adalimumab 40 mg săptămânal, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat adalimumab săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 20).

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

	Placebo (întrerupere a tratamentului) 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] Pacienți care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absența oricărei ameliorări care au necesitat întreruperea studiilor și au fost considerați a fi fără răspuns la tratament.

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HiSRC în săptămâna 48 a fost de 68,3% și în săptămâna 96 a fost de 65,1%. Nu s-au înregistrat rezultate noi privind siguranța în timpul tratamentului cu o durată mai mare, cu adalimumab 40 mg săptămânal timp de 96 de săptămâni.

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

Boală Crohn

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate la peste 1 500 de 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 prin IABC <150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) și studiul BC II (GAIN). În studiul BCI, 299 de pacienți care nu au primit anterior antagoniști-TNF au fost randomizați la unul din cele patru grupuri de tratament ale studiului; placebo în săptămânile 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 fie 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, fie placebo în săptămânile 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studiu și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menținerea remisiunii clinice. În studiul BC III, 854 de 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 de săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după săptămâna 8.

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

Tabelul 21
Inducerea remisiunii clinice și a răspunsului clinic
(procent de pacienți)

	Studiul BC I: Pacienți netratați anterior cu infliximab			**Studiul BC II: Pacienți tratați 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 altor antagoniști-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 tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 22
Menținerea remisiunii clinice și a răspunsului clinic
(procent de pacienți)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg la două săptămâni**	**Adalimumab 40 mg 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 comparații pereche ale rapoartelor adalimumab *versus* placebo
** p <0,02 pentru comparații pereche ale rapoartelor adalimumab *versus* placebo
[a] Din cei care primesc corticosteroizi în faza inițială

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

117 din 276 de pacienți din studiul BC I și 272 din 777 pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 și, respectiv 189 de 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.

Colită ulcerativă

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

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

În studiul UC-II, 248 de 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 de pacienți au utilizat placebo. Rezultatele clinice pentru inițierea remisiunii au fost evaluate în săptămâna 8 și pentru menținerea remisiunii în săptămâna 52.

Pacienții cărora li s-a administrat la inițiere adalimumab 160/80 mg au obținut remisie clinică *versus* placebo în săptămâna 8 într-un procent mai mare semnificativ statistic în studiul UC-I (18% *versus* 9%, p=0,031) și în studiul UC-II (17% *versus* 9%, p=0,019) . În studiul UC-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 UC-II
(procent de pacienți)

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

Remisiune 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 comparații pereche ale rapoartelor adalimumab versus placebo
** p < 0,001 pentru comparații pereche ale rapoartelor adalimumab versus placebo
[a]Pentru cei care au utilizat corticosteroizi în faza inițială

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 UC-II, aproximativ 40% dintre pacienți nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF cu 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 care a utilizat placebo și 10% în grupul tratat cu adalimumab.

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

Rata spitalizării

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

Calitatea vieții

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

Uveită

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

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

Studiul UV II a evaluat 226 de pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison oral 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 corectată optimă (AVCO).

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

Răspuns clinic

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

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

Analiză Tratament	N	Eșec N (%)	Timp mediu până la eșec (luni)	RR[a]	IÎ 95% pentru RR[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

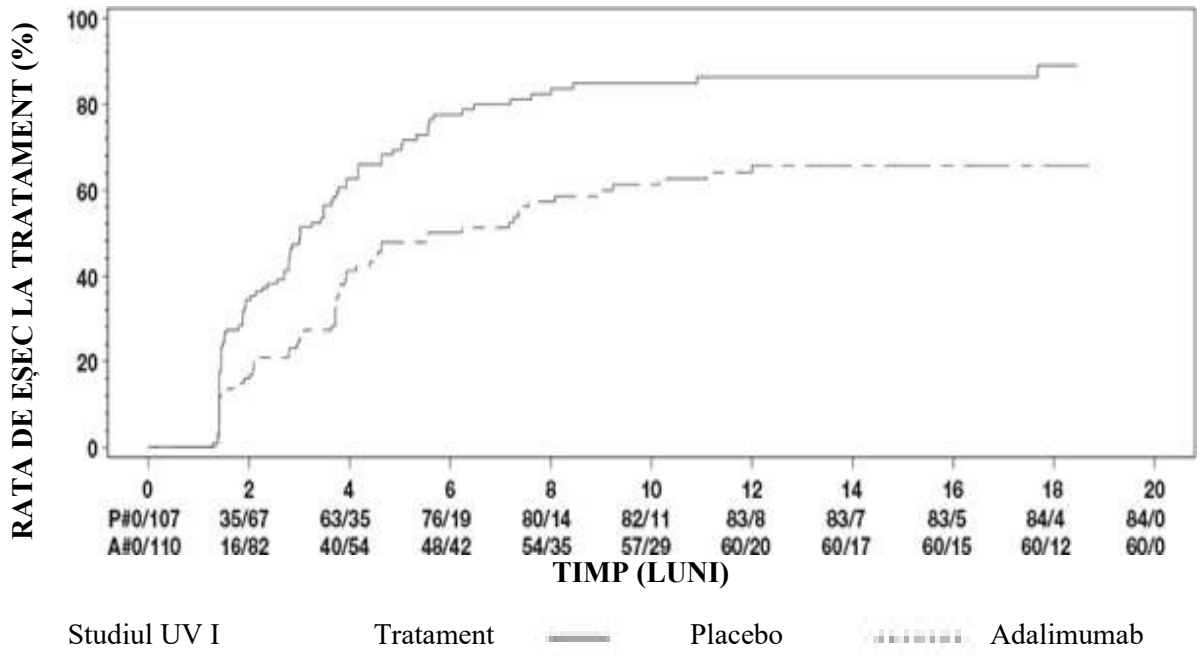
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II) a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșecul tratamentului nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

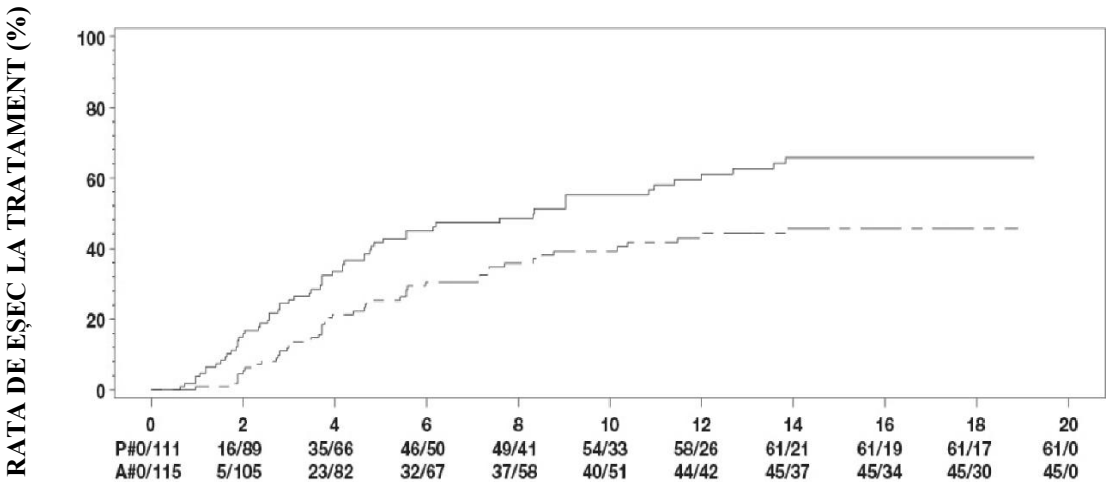
[a] RR adalimumab *versus* placebo de la scaderea proporțională a riscului având ca factor tratamentul.

[b] Valoare *p* din testul de tip log rank.

[c] NE = nu poate fi estimat. Mai puțin de jumătate dintre subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier rezumând timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II)





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

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

Din cei 424 de subiecți incluși în faza de extensie necontrolată, pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 de subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu, din cauza deviațiilor sau a 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 de pacienți evaluabili (74%) 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 +, gradul CV ≤ 0,5 +) utilizând concomitent corticosteroizi în doze ≤ 7,5 mg pe zi, iar 178 (66,2%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78, AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare <5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după săptămâna 78 au fost, în general, în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieții

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

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu adalimumab se pot dezvolta anticorpi anti-adalimumab. Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității

adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și apariția evenimentelor adverse.

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

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

AJIp I

Au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării adalimumab într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, la 171 de copii și adolescenți (cu vârsta de 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) și grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienții din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puțin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienții au primit doza nemodificată de medicamente AINS și/sau prednison (≤ 0,2 mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit 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 și doza minimă, medie și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 25.

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

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

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

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 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 mediu până la reactivarea bolii	>32 săptămâni	20 săptămâni	>32 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), răspunsurile ACR 30/50/70/90 pediatrice s-au menținut până la șase ani, în faza OLE, la pacienții care au primit adalimumab pe parcursul studiului. În total 19 subiecți, dintre care 11 din grupa de vârstă între 4 și 12 ani la momentul inițierii și 8 din grupa 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 numai câțiva pacienți au dezvoltat anticorpi atunci când au utilizat tratament asociat adalimumab cu MTX, în comparație cu adalimumab în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea adalimumab în asociere cu MTX și utilizarea adalimumab în monoterapie la pacienții pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIJp II

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

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul ACR 30 pediatric a fost de 93,5% și, respectiv 90%, utilizându-se datele observate. Procentul pacienților cu ACR 50/70/90 pediatric în săptămâna 12 și săptămâna 24 a fost de 90,3%/61,3%/38,7% și, respectiv 83,3%/73,3%/36,7%. Printre cei care au răspuns (ACR 30 pediatric) în săptămâna 24 (n = 27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 de pacienți au fost tratați timp de 60 de săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni, timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m^2 suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă timp în care pacienții au utilizat adalimumab 24 mg/m^2 suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni timp de încă 192 de săptămâni. Criteriul final principal a fost reprezentat de modificarea procentuală de la faza inițială până în săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem care nu este cauzat de deformare sau de articulațiile care au pierdut mobilitatea plus durere și/sau sensibilitate), care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6% (modificare medie procentuală -88,9%) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 (modificare medie procentuală -50%) la pacienții care au primit placebo. Îmbunătățirea în ceea ce privește numărul de articulații active cu artrită s-a menținut pe întreaga perioadă deschisă până în săptămâna 156 pentru 26 din 31 de 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, precum numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații atribuite, numărul articulațiilor umflate, răspunsul ACR 50 pediatric și răspunsul ACR 70 pediatric.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

Pacienților li s-a administrat adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 40 mg), 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 20 mg), sau metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg săptămânal (până la 25 mg). În săptămâna16, 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
Rezultatele privind eficacitatea la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

[a] MTX = metotrexat
[b] P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* 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 de săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (cum ar fi, o agravare a PGA cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9% (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6% (10 din 19 subiecți).

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

Hidradenită supurativă la adolescenți

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

Boală Crohn la copii și adolescenți

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

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

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

Tabelul 28
Tratament de întreținere

Greutate pacient	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 prin scor IABC ≤ 10.

Remisiunea clinică și răspunsul clinic (definit prin reducerea 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 BC la copii și adolescenți
Remisiunea clinică și răspunsul clinic IABC

	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95	Valoare p*
Săptămâna 26			
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

* valoarea p pentru comparația doza standard *versus* doza redusă

Tabelul 30
Studiul BC la copii și adolescenți
Întreruperea administrării corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisiunea fistulei

	Doza standard 40/20 mg la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni	Valoare p[1]
Întreruperea administrării corticosteroizilor	**N= 33**	**N=38**	
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea administrării medicamentelor imunomodulatoare[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%	23,8%	0,303

[1] valoarea p pentru comparația doza standard *versus* doza redusă
[2] tratamentul cu medicamente imunosupresoare poate fi întreruptă, la decizia investigatorului, numai în săptămâna 26 sau după aceasta, dacă subiectul respectă criteriul de răspuns clinic
[3] definită ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul inițial la cel puțin 2 vizite consecutive după faza inițială

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în săptămânile 26 și 52 ale Indicelui de Masă Corporală și vitezei de creștere în înălțime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

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

Colită ulcerativă la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă

moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care 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 inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament cu adalimumab în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (până la maxim 160 mg) în săptămâna 0 și săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (până la maxim 80 mg) în săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (până la maxim 160 mg) în săptămâna 0, placebo în săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (până la maxim 80 mg) în săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (până la maxim 40 mg) în săptămâna 4 și săptămâna 6. După o modificare a designului studiului, ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție au primit tratament în regim deschis cu adalimumab la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (până la maxim 160 mg) în săptămâna 0 și săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (până la maxim 80 mg) în săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform Scorului Mayo Parțial (SMP; definit ca o scădere a SMP ≥ 2 puncte și ≥ 30% față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (până la maxim 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (până la maxim 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform SMP 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 SMP de cel puțin 3 puncte (la pacienții cu SMP de 0 până la 2 în săptămâna 8), de cel puțin 2 puncte (la pacienții cu SMP de 3 până la 4 în săptămâna 8) sau de cel puțin 1 punct (la pacienții cu SMP 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 (până la maxim 160 mg) sau o doză de 0,6 mg/kg (până la maxim 40 mg) și au continuat să primească ulterior doza de întreținere respectivă.

Rezultatele eficacității

Criteriile finale primare de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform SMP (definită ca SMP ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în săptămâna 8 și remisia clinică conform SMC (Scor Mayo Complet) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform SMP în săptămâna 8.

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

Tabelul 31
Remisia clinică conform SMP la 8 săptămâni

	Adalimumab[a] până la maxim 160 mg în săptămâna 0/Placebo în săptămâna 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] până la maxim 160 mg în săptămâna 0 și săptămâna 1** N = 47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (până la maxim 160 mg) în săptămâna 0, placebo în săptămâna 1 și adalimumab 1,2 mg/kg (până la maxim 80 mg) în săptămâna 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (până la maxim 160 mg) în săptămâna 0 și săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (până la maxim 80 mg) în săptămâna 2
[c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab 2,4 mg/kg (până la maxim 160 mg) în săptămâna 0 și săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (până la maxim 80 mg) în săptămâna 2

Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (până la maxim 40 mg) în săptămâna 4 și săptămâna 6
Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare

În săptămâna 52, remisia clinică conform SMC la pacienții care au avut un răspuns în săptămâna 8, răspunsul clinic conform SMC (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 SMC la pacienții în remisie în săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără corticosteroizi conform SMC la pacienții care au avut un răspuns în săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de adalimumab în regim dublu-orb de până la maxim 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de până la maxim 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 32).

Tabelul 32
Rezultatele eficacității la 52 de săptămâni

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

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (până la maxim 40 mg) la două săptămâni
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (până la maxim 40 mg) în fiecare săptămâna
[c] La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial
Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru săptămâna 52

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

Tabelul 33
Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform IACUP

	Săptămâna 8

	Adalimumab[a] până la maxim 160 mg în săptămâna 0 /Placebo în săptămâna 1 N = 30	**Adalimumab[b,c] până la maxim 160 mg în săptămâna 0 și săptămâna 1** N = 47
Remisie clinică conform IACUP	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform IACUP	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Adalimumab[d] până la maxim 40 mg la două săptămâni N=31	**Adalimumab[e] până la maxim 40 mg în fiecare săptămâna** N=31
Remisie clinică conform IACUP la pacienții care au avut un răspuns conform SMP în săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Răspuns clinic conform IACUP la pacienții care au avut un răspuns conform SMP în săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

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

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

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPCT III și pentru scorurile SPMLA (Scăderea Productivității Muncii și Limitarea Activităților) la grupurile tratate cu adalimumab.

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

Uveită la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu uveită anterioară non-

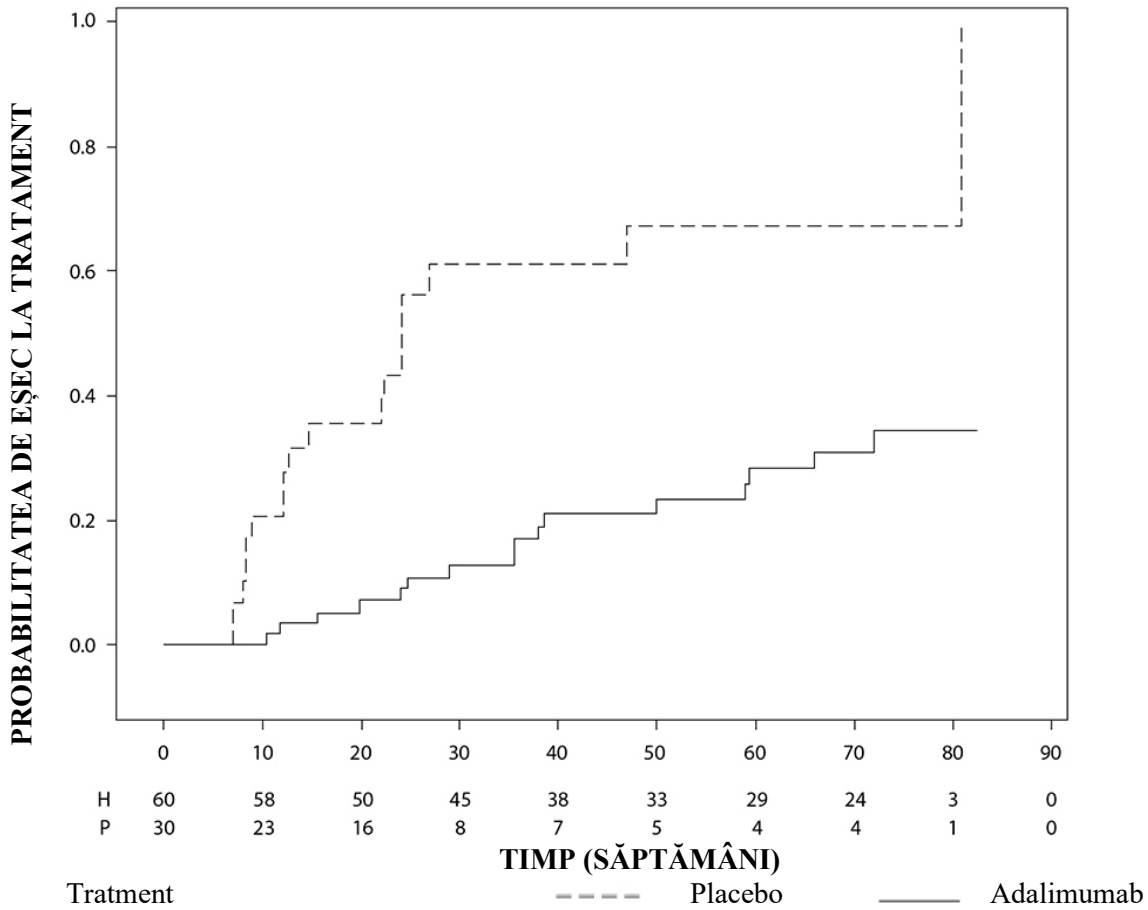
infecțioasă activă asociată AJI care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.

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

Răspuns clinic

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

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier care rezumă timpul până la apariția eșecului 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 au fost lente, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab, estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (Vss) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienții adulți cu 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.

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

La pacienții cu AJI poliarticulară care au primit adalimumab 24 mg/m^2, cu vârsta între 2 până la <4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea <15 kg, concentrațiile plasmatice medii de adalimumab la starea de echilibru 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, concentrațiilor serice medii de adalimumab la starea de echilibru (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 a 40 mg adalimumab la două săptămâni la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără dovadă radiologică, concentrațiile serice medii la starea de echilibru (±DS) în săptămâna 68 au fost de 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (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 hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg adalimumab în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2, au atins concentrații serice de 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 pacienții copii și adolescenți în alte indicații (psoriazis la copii și adolescenți, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și adolescenți 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 boală Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 μg/ml în timpul perioadei de inducție la doza de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna 0, urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La doza de încărcare de adalimumab 160 mg în săptămâna 0, urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 μg/ml în timpul perioadei de inițiere. S-a observat la pacienții cu boală Crohn care au primit o doză de întreținere de 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 de 15,7 ± 6,6 μg/ml pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și de 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, media (± DS) concentrațiilor serice ale adalimumab în săptămâna 52 au fost 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 inducție a tratamentului, la pacienții adulți cu colită ulcerativă, o doză de încărcare de adalimumab 160 mg în săptămâna 0, urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2 a determinat concentrații plasmatice minime de adalimumab de aproximativ 12 μg/ml. La pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreținere de adalimumab 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentrații minime la starea de echilibru de aproximativ 8 μg/ml.

După administrarea subcutanată a unei doze în funcție de greutatea corporală de 0,6 mg/kg (până la maxim 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 (până la maxim 40 mg) în fiecare săptămână, media (± DS) concentrațiilor serice ale adalimumab la starea de echilibru în săptămâna 52 a fost de 15,7 ± 5,60 μg/ml.

La pacienții adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna 0, urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentrații 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 pacienții copii și adolescenți în alte indicații (psoriazis la copii și adolescenți, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și adolescenți și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacocinetică/farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două

săptămâni, atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, adolescenți cu HS și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 la copii și adolescenți. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitatea maximă de răspuns ACR 50 la copii și adolescenți (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 odată 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 1 300 de pacienți PR au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creșterea greutății corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sexul și vârsta au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului adalimumabului. S-a constatat că nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) sunt mai mici la pacienții cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor 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 fetilor datorate administrării 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

Acid acetic glacial
Trehaloză dihidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80 (E433)
Hidroxid de sodiu și/sau acid acetic (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

O seringă preumplută sau un stilou injector (pen) preumplut se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25°C, pentru o singură perioadă de până la 28 de zile. Seringa preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut trebuie protejat de lumină și aruncat dacă nu se utilizează în intervalul de 28 de zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Idacio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,8 ml soluție în seringă preumplută (din sticlă de tip I) cu ac 29 G, ½ inch, cu pereți subțiri și prevăzut cu capac de protecție care nu conține latex, cu opritor pentru piston (din cauciuc sintetic), flanșă pentru deget extinsă și apărătoare pasivă pentru ac.

Mărimi de ambalaj:
- 2 seringi preumplute, cu 2 tampoane cu alcool
- 6 seringi preumplute, cu 6 tampoane cu alcool

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

0,8 ml soluție în stilou injector (pen) preumplut Physioject™ conținând o seringă preumplută (din sticlă de tip I) cu ac 29 G, ½ inch, cu pereți subțiri și prevăzut cu capac de protecție care nu conține latex și opritor pentru piston (din cauciuc sintetic). Stiloul injector (pen) este un dispozitiv de injectare, mecanic, portabil, de unică folosință.

Mărimi de ambalaj:
- 2 stilouri injectoare (pen) preumplute, cu 2 tampoane cu alcool
- 6 stilouri injectoare (pen) preumplute, cu 6 tampoane cu alcool

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

6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Idacio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/19/1356/002
EU/1/19/1356/004

Idacio 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
EU/1/19/1356/003
EU/1/19/1356/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 aprilie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 30 octombrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII 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 fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Elveția

Gh Genhelix S.A.
Edificio Genhelix Parque Tecnologico De Julia Morros Armunia
24009 Leon
Spania

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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

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

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

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

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

O versine actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- 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 reamintire ale pacienților (adulți și copii și adolescenți) conțin următoarele elemente importante:
- infecții, inclusiv tuberculoză
- cancer
- tulburări ale sistemului nervos
- vaccinări

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Idacio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, trehaloză dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80 (E433), hidroxid de sodiu și/sau acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
2 seringi preumplute
2 tampoane cu alcool
6 seringi preumplute
6 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată
Pentru o singură utilizare

Deschide aici

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 privind păstrarea.

A se păstra seringa 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1356/002
EU/1/19/1356/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Idacio 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:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

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

Idacio 40 mg injecție
adalimumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. **SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, trehaloză dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80 (E433), hidroxid de sodiu și/sau acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
2 stilouri injectoare (pen) preumplute
2 tampoane cu alcool
6 stilouri injectoare (pen) preumplute
6 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată
Pentru o singură utilizare

Deschide aici

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 privind păstrarea.

A se păstra stiloul injector (pen) 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1356/003
EU/1/19/1356/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Idacio 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:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

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

Idacio 40 mg injecție
adalimumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Idacio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- De asemenea, veți primi de la medicul dumneavoastră un card de reamintire al pacientului care conține informații importante privind siguranța, pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Idacio și în timpul tratamentului cu Idacio. Pe parcursul tratamentului și timp de 4 luni după ultima dumneavoastră (sau a copilului dumneavoastră) injecție cu Idacio, păstrați permanent acest card de reamintire al pacientului cu dumneavoastră.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă aveți 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 Idacio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Idacio
3. Cum să utilizați Idacio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Idacio
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Idacio și pentru ce se utilizează

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

Idacio este destinat tratamentului următoarelor boli inflamatorii:
- poliartrită reumatoidă,
- artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară,
- artrită asociată entezitei,
- spondilită anchilozantă,
- spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- artrită psoriazică,
- psoriazis,
- hidradenită supurativă,
- boală Crohn,
- colită ulcerativă și
- uveită non-infecțioasă.

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

Ținta adalimumabului este o altă proteină, denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de TNFα, Idacio îi blochează acțiunea și scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Idacio se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adulți. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, este posibil să vi se administreze mai întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu acționează suficient de bine, vi se va administra Idacio pentru a vă trata poliartrita reumatoidă.

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

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

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

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei

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

Idacio se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani și pentru tratamentul artritei asociate entezitei la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil să se administreze pacienților mai întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexatul. Dacă aceste medicamente nu acționează suficient de bine, se va administra pacienților Idacio pentru a trata artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

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

Idacio este utilizat pentru tratarea acestor boli la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică de spondilită anchilozantă, este posibil să vi se administreze mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu acționează suficient de bine, vi se va administra Idacio pentru a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată psoriazisului.

Idacio se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. Idacio poate încetini deteriorarea cartilajului și a osului de la nivelul articulațiilor determinată de boală și poate îmbunătăți activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulți și la copii și adolescenți

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

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

Hidradenită supurativă la adulți și la adolescenți

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

Idacio se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adulți și adolescenți cu vârsta începând de la 12 ani. Idacio poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți, precum și durerea care este asociată adesea bolii. Este posibil să primiți inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu acționează suficient de bine, vi se va administra Idacio.

Boală Crohn la adulți și la copii și adolescenți

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Idacio se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani. Dacă aveți boală Crohn, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Idacio pentru a reduce semnele și simptomele bolii Chron.

Colită ulcerativă la adulți și la copii și adolescenți

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

Idacio se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se pot administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu acționează suficient de bine, vi se va administra Idacio pentru a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.

Uveită non-infecțioasă la adulți și la copii și adolescenți

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

Idacio se utilizează pentru tratamentul:
- uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului, la adulți;
- uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochilor, la copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Idacio

Nu utilizați Idacio:

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

- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză, sepsis (infecție în sânge) sau alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imunitar slăbit). Este important să îi

spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, răni, senzație de oboseală, probleme dentare (vezi pct. “Atenționări și precauții”).

- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi pct. “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

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

Reacții alergice

- În cazul în care prezentați reacții alergice simptomatice, precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate, întrerupeți injecțiile cu Idacio 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 piciorului), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Idacio. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Idacio. Acest risc crește dacă funcția plămânilor dumneavoastră este diminuată. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii ori alte microorganisme infecțioase neobișnuite și sepsis (infecție în sânge). În cazuri rare, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome, precum febră, răni, senzație de oboseală sau probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Idacio.

Tuberculoză (TBC)

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienți tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Idacio. Această examinare va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv istoricul dumneavoastră medical și teste de evaluare (de exemplu, radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate în cardul de reamintire al pacientului personal. Este foarte important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament pentru prevenirea tuberculozei. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, pierdere în greutate, lipsă de energie, febră ușoară) sau orice alte infecții, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Călătorii/infecții recurente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați locuit sau ați călătorit în zone unde infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză, sunt frecvente.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

Virusul hepatitei B

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

Vârsta peste 65 de ani

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

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, spuneți medicului dumneavoastră că luați Idacio. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Idacio.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul izolator din jurul nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Idacio sau să continuați să fiți tratat cu Idacio. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome, precum modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor ori amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinuri

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, însă inactivate, de bacterii sau virusuri care cauzează boli și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Idacio, în cazul în care acestea determină infecții. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de administrarea oricărui vaccin. Dacă este posibil, se recomandă ca pacienților copii să li se administreze toate vaccinurile programate pentru vârsta lor, înainte de a începe tratamentul cu Idacio. Dacă ați utilizat Idacio pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de până la cinci luni de la ultima doză pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau oricărui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Idacio în timpul sarcinii, astfel încât acesta să poată decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră orice vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Idacio, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu, scurtare a respirației sau umflare a picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

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

Cancer

- Există cazuri foarte rare de anumite forme de cancer la copii și adolescenți și la adulți tratați cu adalimumab sau cu alți blocanți ai TNFα. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă, care au avut afecțiunea timp îndelungat, pot avea un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului și a leucemiei (forme de cancer care afectează celulele sângelui și măduva osoasă). Dacă utilizați Idacio, poate să crească riscul de apariție a limfomului, leucemiei sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați, de asemenea, cu azatioprină sau
- 6-mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau
- 6-mercaptopurină concomitent cu Idacio.

- În plus, au fost observate cazuri de cancer cutanat de tip non-melanom la pacienți tratați cu adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului sau după acesta, apar noi zone de piele afectată sau modificări ale leziunilor existente.

- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară, numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), tratați cu un alt blocant al TNFα. Dacă aveți BPOC sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant al TNFα este adecvat pentru dumneavoastră.

- În cazuri rare, tratamentul cu Idacio poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome, cum ar fi 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 Idacio.
- Nu administrați Idacio la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, cu vârsta sub 2 ani.
- Nu utilizați seringa preumplută a 40 mg sau stiloul injector (pen) preumplut a 40 mg, dacă alte doze decât cea de 40 mg sunt recomandate.

Idacio împreună cu alte medicamente

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

Idacio se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu anumite medicamente antireumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur), corticosteroizi sau medicamente pentru durere, incluzând medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luați Idacio împreună cu medicamentele care au ca substanțe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Nu este recomandată administrarea concomitentă de adalimumab, precum și alți antagoniști-TNF, cu anakinra sau abatacept, din cauza posibilului risc crescut de infecții, inclusiv infecții grave și alte potențiale interacțiuni farmacologice. Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să utilizați măsuri de contracepție corespunzătoare în perioada în care luați Idacio și pe o perioadă de minimum 5 luni după ultima injecție cu Idacio. Dacă rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Idacio trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar.

În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit adalimumab.

Idacio poate fi utilizat în timpul alăptării.

Dacă utilizați Idacio în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție. Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Idacio în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Idacio conține sodiu

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

Idacio conține polisorbați

Acest medicament conține 0,8 mg polisorbat 80 în fiecare seringă preumplută, echivalent cu 1,0 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Idacio

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

Idacio se injectează sub piele (utilizare subcutanată).

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate de Idacio pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Idacio nu este disponibil pentru pacienții care necesită o doză mai mică de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente care conțin adalimumab care oferă o astfel de opțiune.

Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	40 mg la două săptămâni	În poliartrita reumatoidă, se continuă tratamentul cu metotrexat în timpul utilizării Idacio. Dacă medicul dumneavoastră decide că nu este adecvată utilizarea metotrexatului, se poate administra Idacio singur. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu primiți metotrexat împreună cu tratamentul dumneavoastră cu Idacio, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze Idacio 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

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

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

Psoriazis în plăci		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Doza inițială de 80 mg (sub formă de 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 să crească doza la 40 mg săptămânal 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	Doza inițială 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		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Doza inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, în două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de 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 cu vârsta de la 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Doza inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.	Dacă această doză nu acționează suficient de bine, 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		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani, cu greutatea de 40 kg sau mai mult și adulți	Doza inițială de 80 mg (sub formă de 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 dumneavoastră poate să prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Dacă această doză nu acționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg	Doza inițială de 40 mg, urmată de 20 mg, după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră poate prescrie o	Dacă această doză nu acționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână.*

	doză inițială de 80 mg (sub formă de 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.	

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

Colită ulcerativă		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Doza inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Dacă această doză nu acționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Doza inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Pacienții care împlinesc 18 ani în timp ce primesc doza de 80 mg la două săptămâni, trebuie să continue tratamentul cu doza prescrisă.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg	Doza inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg), două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Pacienții care împlinesc 18 ani în timp ce primesc doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue tratamentul cu doza prescrisă.

Uveită non-infecțioasă		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Doza inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză. Trebuie să continuați administrarea de Idacio atât	Se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar în timpul utilizării Idacio. De asemenea, Idacio se poate utiliza singur.

	timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.	
Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mare	40 mg la două săptămâni	Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg, care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală. Se recomandă ca Idacio să fie administrat în asociere cu metotrexat.

Mod și cale de administrare

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

Instrucțiuni detaliate despre modul de injectare a Idacio sunt prezentate la pct. 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult Idacio decât trebuie

Dacă vă administrați accidental Idacio mai des decât ar trebui, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului și spuneți acestora că ați utilizat mai mult Idacio decât trebuie. Întotdeauna luați cu dumneavoastră ambalajul exterior din carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Idacio

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați doza de Idacio 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 Idacio

Decizia de a opri utilizarea Idacio trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după oprirea tratamentului.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Solicitați urgent asistență medicală, dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacție alergică sau insuficiență cardiacă:
- erupție trecătoare pe piele gravă, urticarie;
- umflare a feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;
- scurtare a respirației în timpul unei activități fizice sau în poziție orizontală ori umflare a picioarelor.

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

- semne și simptome de infecție, cum ar fi febră, stare de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare, senzație de slăbiciune sau de oboseală sau tuse;
- simptome legate de probleme ale nervilor, cum ar fi furnicături, amorțeală, vedere dublă sau slăbiciune la nivelul mâinilor sau picioarelor;
- semne ale unui cancer de piele, cum ar fi o umflătură sau o rană deschisă care nu se mai vindecă;
- semne și simptome care sugerează tulburări ale sângelui, cum ar fi febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Următoarele reacții adverse au fost observate în urma administrării de adalimumab:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- reacții la locul de injectare (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- durere de cap;
- durere abdominală (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție trecătoare pe piele;
- dureri musculare.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și herpes);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale, cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflare a ochilor;
- vertij (senzația că se învârte camera);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom (o umflătură solidă cu cheaguri de sânge);
- tuse;
- astm;
- scurtare a respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);

- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție pruriginoasă trecătoare pe piele;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (cum ar fi, eczemă);
- rupere a unghiilor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- apariție de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- probleme ale rinichilor;
- durere în piept;
- edem (o acumulare de lichid în corp care determină umflare a țesuturilor afectate);
- febră;
- scădere a numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării rănilor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- infecții neobișnuite (care includ tuberculoză și alte infecții) care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută;
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamația și infecția intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer care afectează sistemul limfatic (limfom) și melanom (un tip de cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care pot afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma unei afecțiuni denumite sarcoidoză);
- vasculită (inflamare a vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (leziuni ale nervilor);
- accident vascular cerebral;
- vedere dublă;
- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, cum ar fi lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag de sânge în venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- inflamație a pancreasului care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem (umflare) al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- cicatrici;
- oboseală musculară neobișnuită;

- lupus eritematos sistemic (o afecțiune imună care include inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întrerupere a somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)
- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (cum ar fi inflamație a nervilor optici și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului);
- perforație intestinală (o gaură în peretele intestinului);
- hepatită (inflamație a ficatului);
- reactivare a hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (o reacție ce poate pune viața în pericol cu simptome asemănătoare gripei și erupții trecătoare pe piele cu vezicule);
- edem (umflare) al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție inflamatorie trecătoare pe piele);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție trecătoare pe piele roșiatică-purpurie 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, este letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- scădere a numărului de celule albe din sânge;
- scădere a numărului de celule roșii din sânge;
- creștere a grăsimilor din sânge;
- creștere a enzimelor ficatului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- creștere a numărului de celule albe din sânge;
- scădere a numărului de trombocite din sânge;
- creștere a acidului uric din sânge;
- valori modificate ale sodiului din sânge;
- scădere a valorii calciului din sânge;

- scădere a valorii fosforului din sânge;
- creștere a zahărului din sânge;
- creștere a valorii lactat dehidrogenazei din sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scădere a valorii potasiului din sânge.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- valori crescute ale bilirubinei din sânge (test de sânge pentru ficat).

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)
- scădere a numărului de celule albe, de celule roșii și de trombocite din 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 Idacio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/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.

Păstrați seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Păstrare alternativă:

Când este necesar (de exemplu, atunci când călătoriți), o seringă preumplută de Idacio poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maxim 28 de zile - asigurați-vă că este protejată de lumină.
Din momentul în care a fost scoasă din frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringa dumneavoastră preumplută **trebuie să fie utilizată în termen de 28 de zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă ulterior 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 aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Idacio

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare seringă preumplută conține 40 mg adalimumab în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, trehaloză dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80 (E433), hidroxid de sodiu și/sau acid acetic (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Idacio și conținutul ambalajului

Idacio 40 mg soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută se prezintă sub forma a 0,8 ml soluție sterilă, limpede, incoloră de adalimumab 40 mg.

Idacio soluție injectabilă în seringă preumplută este disponibil în seringă din sticlă cu apărătoare pentru ac și flanșă pentru deget. Fiecare ambalaj conține 2 sau 6 seringi preumplute și 2 sau 6 tampoane cu alcool.

Idacio este disponibil sub formă de seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

Fabricantul

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Acest prospect a fost revizuit în lună AAAA.

Alte surse de informare

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: http://www.ema.europa.eu.

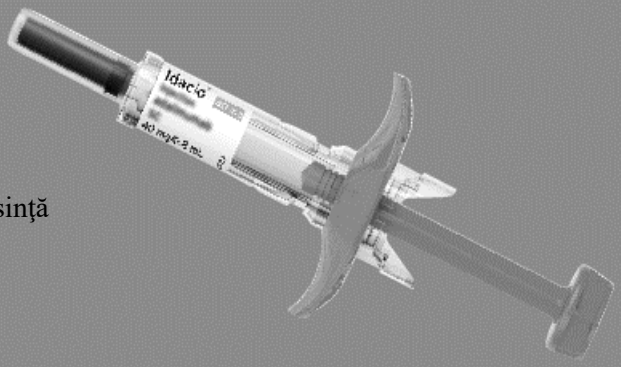
7. Instrucțiuni de utilizare

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

7. Instrucțiuni de utilizare

Idacio®

Seringă preumplută de unică folosinţă
(adalimumab) pentru injecţie
subcutanată
40 mg



Notă: imaginile au numai scop ilustrativ.

Citiți cu atenție și în întregime aceste intrucțiuni înainte de a utiliza Idacio seringă preumplută.

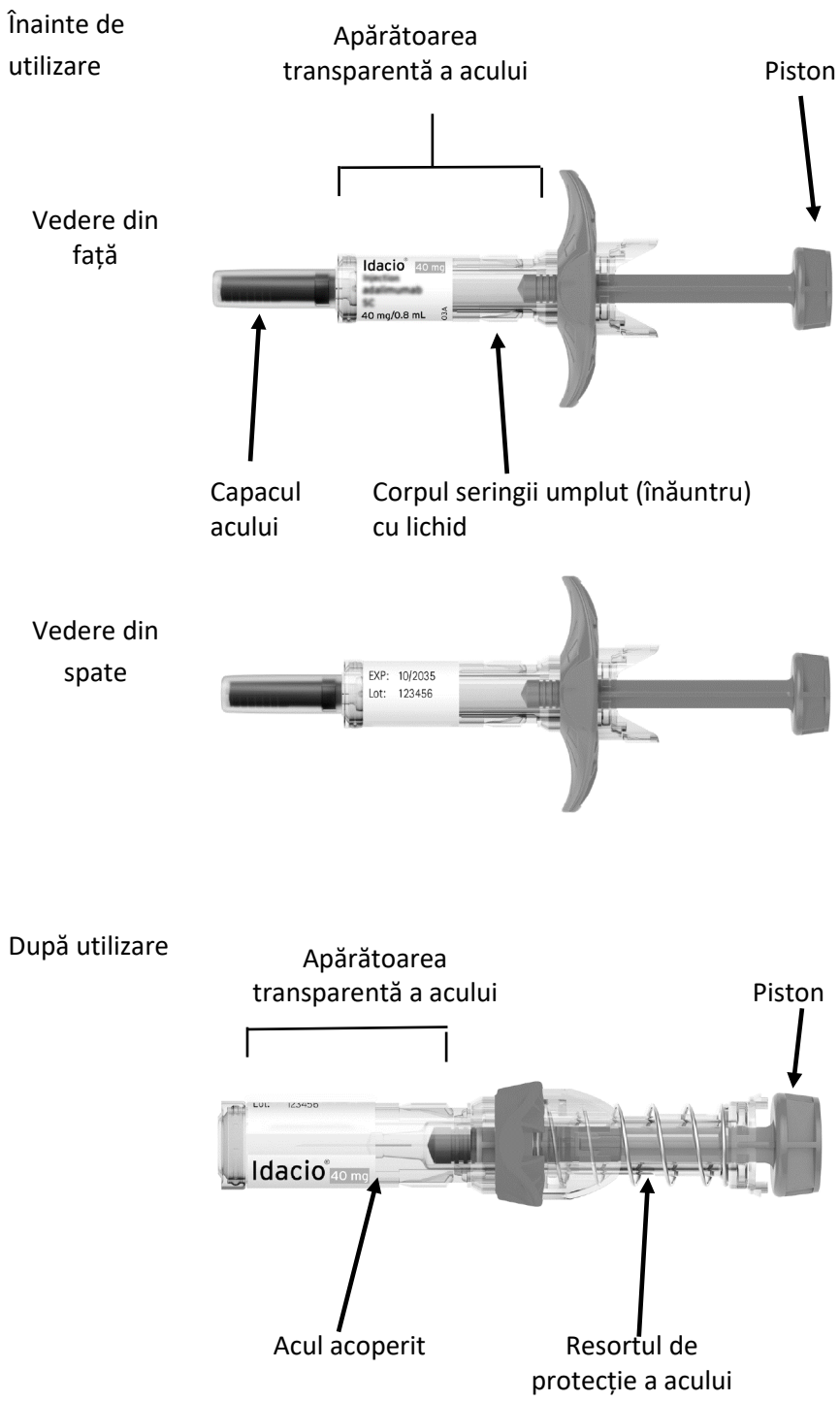
Informații importante

- Utilizați Idacio seringă preumplută numai dacă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a instruit cum să folosiți corect seringa preumplută.
- Idacio este o seringă preumplută de unică folosință.
- Idacio seringă preumplută este prevăzut cu o apărătoare transparentă pentru ac, care acoperă acul după finalizarea injectării.
- Copiii cu vârsta mai mică de 12 ani nu au voie să își autoadministreze injecția, ci administrarea trebuie efectuată de către un adult instruit.
- Nu lăsați la vederea și îndemâna copiilor Idacio seringă preumplută și recipientul de eliminare a obiectelor ascuțite.
- **Nu** agitați. Agitarea poate deteriora seringa preumplută și medicamentul.
- **Nu** utilizați Idacio seringă preumplută, dacă lichidul este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține particule ori flocoane. Lichidul trebuie să fie limpede și incolor.
- **Nu** încercați să activați apărătoarea transparentă a acului înainte de injectare.
- **Nu** introduceți degetele în deschiderea apărătorii transparente a acului.
- **Nu** utilizați Idacio seringă preumplută, dacă a fost congelat sau lăsat în lumina directă a soarelui.
- **Nu** utilizați Idacio seringă preumplută, dacă a fost scăpat pe jos sau strivit, deoarece seringa preumplută poate fi spartă, chiar dacă dumneavoastră nu vedeți fisura. Utilizați o nouă seringă preumplută în schimb.

Informații privind păstrarea

- Păstrați seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.
- Păstrați seringa preumplută la frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C.
- Dacă este necesar, de exemplu atunci când călătoriți, o seringă preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei pentru o perioadă de până la 28 de zile.

Familiarizați-vă cu Idacio seringă preumplută



Pasul 1. Pregătiți-vă pentru administrarea injecției dumneavoastră

Fiecare cutie de Idacio seringă preumplută conține două sau șase seringi.

1.1 Pregătiți o suprafață curată, plană, cum ar fi o masă sau un blat, amplasată într-o zonă bine iluminată.

1.2 De asemenea, aveți nevoie și de (Figura A):

- un tampon cu alcool (inclus în cutie),

- un tampon de vată sau o compresă și
- un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

Deschideți recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite, astfel încât să fie gata de utilizare.

Figura A

1.3 Scoateți cutia din frigider (Figura B).

1.4 Verificați data de expirare, înscrisă pe latura din spate a cutiei (Figura B).

Atenționare: Nu utilizați dacă data de expirare a fost depășită.

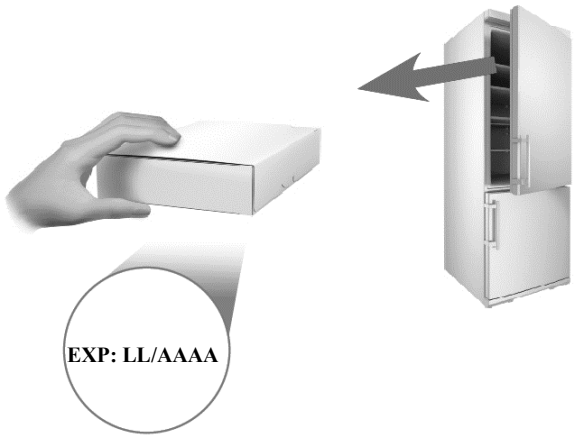


Figura B

1.5 Precauții: Nu țineți seringa de piston sau de capacul acului. O astfel de manipulare poate deteriora seringa sau activa apărătoarea transparentă a acului.

Scoateți o seringă din ambalajul original:

- puneți două degete la mijlocul apărătoarei transparente a acului
- trageți seringa din ambalaj, drept în sus (Figura C).

Așezați seringa pe o suprafață curată, plană.

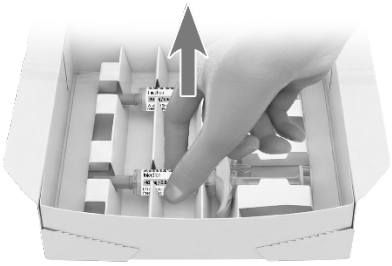


Figura C

1.6 Puneți seringa(seringile) rămasă(rămase) înapoi în frigider, în cutia originală (Figura D).
Vezi „Informații privind păstrarea” pentru modul de păstrare al seringii(seringilor) dumneavoastră neutilizate.

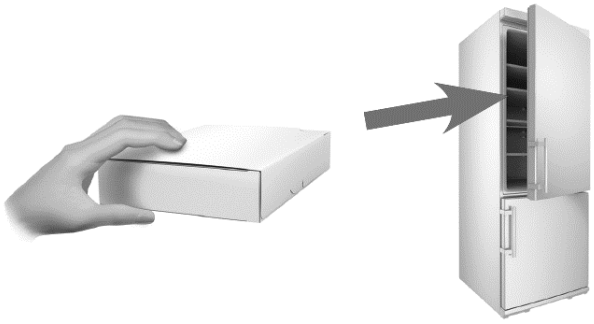


Figura D

1.7 Lăsați seringa la temperatura camerei timp de 30 de minute, pentru a permite medicamentului să se încălzească.
Injectarea medicamentului rece poate fi dureroasă (Figura E).

Figura E

Atenționare: Nu încălziți seringa în niciun alt mod, cum ar fi la microunde, în apă fierbinte sau prin expunere directă la soare.
Atenționare: Nu îndepărtați capacul acului cât timp lăsați seringa să ajungă la temperatura camerei.

Pasul 2. Spălați-vă pe mâini

2.1 Spălați-vă bine pe mâini cu săpun și apă (Figura F) și uscați-le.

Atenționare: Folosirea mănușilor nu înlocuiește spălarea obligatorie a mâinilor.

Figura F

Pasul 3. Verificați seringa preumplută

3.1 Verificați seringa pentru a vă asigura că:

- Seringa, apărătoarea transparentă a acului și capacul acului nu sunt fisurate sau deteriorate (Figura G).

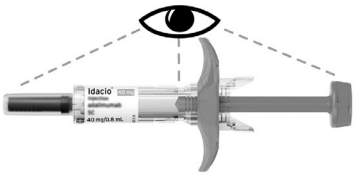


Figura G

- Capacul acului este bine fixat (Figura H).

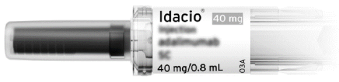


Figura H

- Resortul acului nu este extins (Figura I).

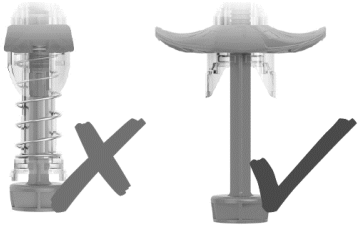


Figura I

Atenționare: Nu utilizați seringa dacă aceasta prezintă semne de deteriorare.

În acest caz, aruncați seringa în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

3.2 Verificați lichidul pentru a vă asigura că:

- Lichidul este limpede, incolor și lipsit de particule (Figura J).

  Atenționare: Nu utilizați seringa dacă lichidul conține particule, este tulbure sau prezintă modificări de culoare ori conține flocoane.

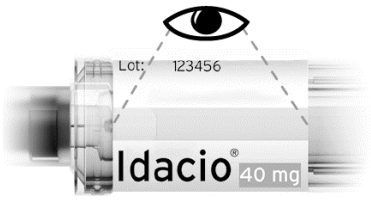


Figura J

3.3 Verificați eticheta seringii pentru a vă asigura că:

- Denumirea înscrisă pe seringă este Idacio (Figura K).
- Data de expirare înscrisă pe seringă nu a fost depășită (Figura K).

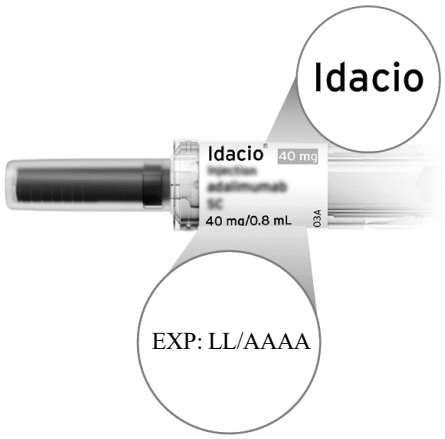


Figura K

Atenționare: Nu utilizați seringa dacă:

- Denumirea înscrisă pe seringă nu este Idacio.
- Data de expirare înscrisă pe seringă a fost depășită.

În aceste cazuri, aruncați seringa în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Pasul 4. Alegeți locul de injectare

4.1 Alegeți unul dintre următoarele locuri de injectare (Figura L):

- Partea superioară a coapselor.
- Abdomen (injectare la o distanță de cel puțin 5 cm față de ombilic).

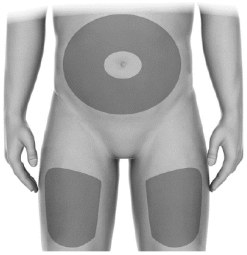


Figura L

4.2 Alegeți un alt loc (la o distanță de cel puțin 2,5 cm față de locul de injectare anterior) de fiecare dată când vă administrați injecția, pentru a reduce înroșirea, iritarea sau alte probleme la nivelul pielii.

Atenționare: Nu injectați în zone unde pielea este dureroasă (sensibilă), învinețită, roșie, tare sau în zonele cu cicatrici sau vergeturi.

Atenționare: Dacă aveți psoriazis, **nu** administrați injecția în nicio zonă lezată sau cu plăci roșii, îngroșate, ridicate sau solzoase.

Pasul 5. Curățați locul de injectare

5.1 Ștergeți pielea cu un tampon cu alcool pentru a curăța locul de injectare ales (Figura M).

Atenționare: Nu suflați spre locul de injectare și nu atingeți locul de injectare după ce l-ați curățat.

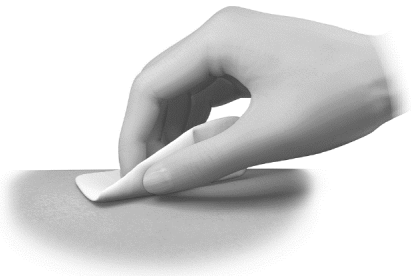


Figura M

Pasul 6. Administrați-vă injecția

6.1 Scoateți capacul acului

- Țineți întotdeauna seringa de apărătoarea transparentă a acului.
- Orientați seringa cu vârful în sus și trageți drept capacul acului (Figura N).

Figura N

Este posibil să observați picături de lichid în vârful acului.

- Aruncați capacul acului.

Atenționare: Nu atingeți acul.

6.2 Apucați pielea

- Țineți seringa în mână, ca pe un creion.
- Cu cealaltă mână, prindeți ușor pielea la locul de injectare (fără a strânge) pentru a evita administrarea în muschi (Figura O).

Figura O

6.3 Introduceți acul

- Cu o mișcare rapidă, scurtă introduceți complet acul în piele, sub un unghi cuprins între 45º și 90º (Figura P).

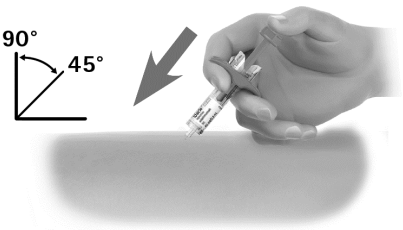


Figura P

- După ce acul este introdus, dați drumul pliului de piele.

6.4 Injectați

- Folosiți degetul mare pentru a apăsa ușor pistonul până la capăt (Figura Q).

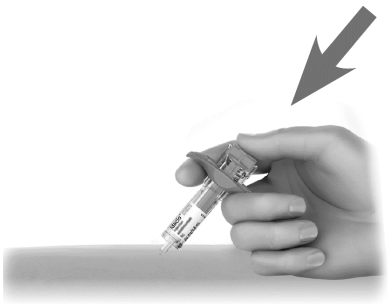


Figura Q

- La final, apăsați complet pistonul pentru a vă asigura că întreaga doză a fost administrată (Figura R).
- Țineți fix seringa, sub același unghi, fără a o mișca (Figura R).

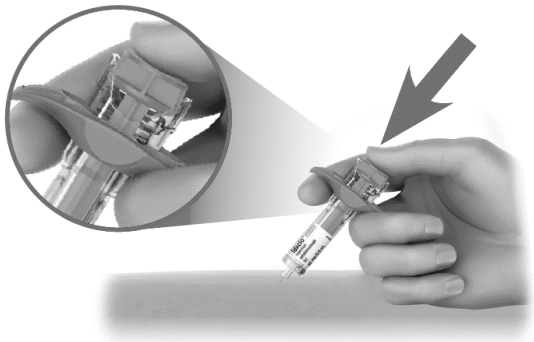


Figura R

Nu scoateți acul din piele în momentul în care pistonul ajunge la capăt.

Ridicați încet degetul.
Aceasta va permite acului să se retragă în apărătoarea transparentă a acului și să fie acoperit în întregime (Figura S).

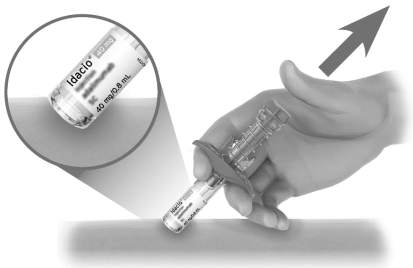


Figura S

Atenționare: Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- Nu v-ați administrat întreaga doză sau
- Apărătoarea transparentă a acului nu s-a activat după injectare.

Atenționare: Nu reutilizați seringa în cazul unei injectări parțiale.

Nu încercați să puneți la loc capacul acului întrucât vă puteți răni prin înțepare cu acul.

6.5 Dacă apare sânge sau lichid la locul de injectare, apăsați ușor pe piele, folosind un tampon de vată sau o compresă (Figura T).

Figura T

Pasul 7. Aruncați seringa utilizată

7.1 Aruncați seringa utilizată într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare (Figura U).

Figura U

Atenționare: Nu lăsați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

Atenționare: Nu aruncați seringa în recipientul de colectare a deșeurilor menajere.

Dacă nu aveți un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți folosi recipientul de colectare a deșeurilor menajere, dacă acesta:

- Este confecționat dintr-un plastic rezistent,
- Poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la înțepături; care nu poate fi penetrat de obiectele ascuțite,
- Este vertical și stabil în timpul utilizării,
- Este rezistent la scurgeri și
- Este etichetat adecvat pentru a semnala depozitarea deșeurilor periculoase în interiorul recipientului.

7.2 Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să urmați reglementările locale pentru eliminarea recipientului de colectare a obiectelor ascuțite.
Nu reciclați recipientul dumneavoastră folosit pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

Pasul 8. Înregistrați injecția dumneavoastră

8.1 Pentru a vă ajuta să vă amintiți când și unde să vă administrați următoarea injecție, trebuie să țineți o evidență a datelor și a locurilor de injectare utilizate pentru injecțiile dumneavoastră (Figura V).

Figura V

Prospect: Informații pentru pacient

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- De asemenea, veți primi de la medicul dumneavoastră un card de reamintire al pacientului care conține informații importante privind siguranța, pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Idacio și în timpul tratamentului cu Idacio. Pe parcursul tratamentului și timp de 4 luni după ultima dumneavoastră (sau a copilului dumneavoastră) injecție cu Idacio, păstrați permanent acest card de reamintire al pacientului cu dumneavoastră.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă aveți 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 Idacio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Idacio
3. Cum să utilizați Idacio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Idacio
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Idacio și pentru ce se utilizează

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

Idacio este destinat tratamentului următoarelor boli inflamatorii:
- poliartrită reumatoidă,
- artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară,
- artrită asociată entezitei,
- spondilită anchilozantă,
- spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- artrită psoriazică,
- psoriazis,
- hidradenită supurativă,
- boală Crohn,
- colită ulcerativă și
- uveită non-infecțioasă.

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

Ținta adalimumabului este o altă proteină, denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de TNFα, Idacio îi blochează acțiunea și scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Idacio se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adulți. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, este posibil să vi se administreze mai întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Idacio pentru a vă trata poliartrita reumatoidă.

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

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

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

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei

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

Idacio se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani și pentru tratamentul artritei asociată entezitei la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil să se administreze pacienților mai întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexatul. Dacă aceste medicamente nu acționează suficient de bine, se va administra pacienților Idacio pentru a trata artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

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

Idacio este utilizat pentru tratarea acestor boli la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică de spondilită anchilozantă, este posibil să vi se administreze mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu acționează suficient de bine, vi se va administra Idacio pentru a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată psoriazisului.

Idacio se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. Idacio poate încetini deteriorarea cartilajului și a osului de la nivelul articulațiilor determinată de boală și poate îmbunătăți activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulți și la copii și adolescenți

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

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

Hidradenită supurativă la adulți și la adolescenți

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

Idacio se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adulți și la adolescenți cu vârsta începând de la 12 ani. Idacio poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți, precum și durerea care este asociată adesea bolii. Este posibil să primiți inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu acționează suficient de bine, vi se va administra Idacio.

Boală Crohn la adulți și la copii și adolescenți

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Idacio se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani. Dacă aveți boală Crohn, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Idacio pentru a reduce semnele și simptomele bolii Chron.

Colită ulcerativă la adulți și la copii și adolescenți

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

Idacio se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se pot administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu acționează suficient de bine, vi se va administra Idacio pentru a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.

Uveită non-infecțioasă la adulți și la copii și adolescenți

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

Idacio se utilizează pentru tratamentul:
- uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului, la adulți;
- uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochilor, la copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Idacio

Nu utilizați Idacio:

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

- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză, sepsis (infecție în sânge) sau alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imunitar slăbit). Este important să îi

spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, răni, senzație de oboseală, probleme dentare (vezi pct. “Atenționări și precauții”).

- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi pct. “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

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

Reacții alergice

- În cazul în care prezentați reacții alergice simptomatice, precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate, întrerupeți injecțiile cu Idacio 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 piciorului), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Idacio. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Idacio. Acest risc crește dacă funcția plămânilor dumneavoastră este diminuată. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii ori alte microorganisme infecțioase neobișnuite și sepsis (infecție în sânge). În cazuri rare, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome, precum febră, răni, senzație de oboseală sau probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea temporară a tratamentului cu Idacio.

Tuberculoză (TBC)

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Idacio. Această examinare va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv istoricul dumneavoastră medical și teste de evaluare (de exemplu, radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate în cardul de reamintire al pacientului personal. Este foarte important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament pentru prevenirea tuberculozei. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, pierdere în greutate, lipsă de energie, febră ușoară), sau orice alte infecții, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Călătorii/infecții recurente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați locuit sau ați călătorit în zone unde infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză, sunt frecvente.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

Virusul hepatitei B

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

Vârsta peste 65 de ani

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

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, spuneți medicului dumneavoastră că luați Idacio. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Idacio.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul izolator din jurul nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Idacio sau să continuați să fiți tratat cu Idacio. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome, precum modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor ori amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinuri

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, însă inactivate, de bacterii sau virusuri care cauzează boli și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Idacio, în cazul în care acestea determină infecții. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de administrarea oricărui vaccin. Dacă este posibil, se recomandă ca pacienților copii să li se administreze toate vaccinurile programate pentru vârsta lor înainte de a începe tratamentul cu Idacio. Dacă ați utilizat Idacio pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de până la cinci luni de la ultima doză pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau oricărui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Idacio în timpul sarcinii, astfel încât acesta să poată decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră orice vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Idacio, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu, scurtare a respirației sau umflare a picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

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

Cancer

- Există cazuri foarte rare de anumite forme de cancer la copii și adolescenți și la adulți tratați cu adalimumab sau cu alți blocanți ai TNFα. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă, care au avut afecțiunea timp îndelungat, pot avea un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului și a leucemiei (forme de cancer care afectează celulele sângelui și măduva osoasă). Dacă utilizați Idacio, poate să crească riscul de apariție a limfomului, leucemiei sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați, de asemenea, cu azatioprină sau
- 6-mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau
- 6-mercaptopurină concomitent cu Idacio.

- În plus, au fost observate cazuri de cancer cutanat de tip non-melanom la pacienți tratați cu adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului sau după, apar noi zone de piele afectată sau modificări ale leziunilor existente.

- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară, numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), tratați cu un alt blocant al TNFα. Dacă aveți BPOC sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant al TNFα este adecvat pentru dumneavoastră.

- În cazuri rare, tratamentul cu Idacio poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome, cum ar fi 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 Idacio.
- Nu administrați Idacio la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, cu vârsta sub 2 ani.
- Nu utilizați seringa preumplută a 40 mg sau stiloul injector (pen) preumplut a 40 mg, dacă alte doze decât cea de 40 mg sunt recomandate.

Idacio împreună cu alte medicamente

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

Idacio se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu anumite medicamente antireumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur), corticosteroizi sau medicamente pentru durere, incluzând medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luați Idacio împreună cu medicamentele care au ca substanțe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Nu este recomandată administrarea concomitentă de adalimumab, precum și alți antagoniști-TNF, cu anakinra sau abatacept, din cauza posibilului risc crescut de infecții, inclusiv infecții grave și alte potențiale interacțiuni farmacologice. Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să utilizați măsuri de contracepție corespunzătoare în perioada în care luați Idacio și pe o perioadă de minimum 5 luni după ultima injecție cu Idacio. Dacă rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Idacio trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar.

În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit adalimumab.

Idacio poate fi utilizat în timpul alăptării.

Dacă utilizați Idacio în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție. Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Idacio în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Idacio conține sodiu

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

Idacio conține polisorbați

Acest medicament conține 0,8 mg polisorbat 80 în fiecare stilou injector (pen) preumplut, echivalent cu 1,0 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Idacio

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

Idacio se injectează sub piele (utilizare subcutanată).

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate de Idacio pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Idacio nu este disponibil pentru pacienții care necesită o doză mai mică a 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente care conțin adalimumab ce oferă o astfel de opțiune.

Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	40 mg la două săptămâni	În poliartrita reumatoidă, se continuă tratamentul cu metotrexat în timpul utilizării Idacio. Dacă medicul dumneavoastră decide că nu este adecvată utilizarea metotrexatului, se poate administra Idacio singur. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu primiți metotrexat împreună cu tratamentul dumneavoastră cu Idacio, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze Idacio 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

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

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

Psoriazis în plăci		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Doza inițială de 80 mg (sub formă de 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 să crească doza la 40 mg săptămânal 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	Doza inițială 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		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Doza inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, în două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de 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 cu vârsta de la 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Doza inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.	Dacă această doză nu acționează suficient de bine, 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		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani, greutatea de 40 kg sau mai mult, și adulți	Doza inițială de 80 mg (sub forma a 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 dumneavoastră poate să prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Dacă această doză nu acționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg	Doza inițială de 40 mg, urmată de 20 mg, după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg	Dacă această doză nu acționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână.*

	într-o zi), urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	

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

Colită ulcerativă		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Doza inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Dacă această doză nu acționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Doza inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Pacienții care împlinesc 18 ani în timp ce primesc doza de 80 mg la două săptămâni, trebuie să continue tratamentul cu doza prescrisă.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg	Doza inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg), două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Pacienții care împlinesc 18 ani în timp ce primesc doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue tratamentul cu doza prescrisă.

Uveită non-infecțioasă		
Vârstă sau greutate corporală	**Cât de mult și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Doza inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză. Trebuie să continuați administrarea de Idacio atât timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.	Se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar în timpul utilizării Idacio. De asemenea, Idacio se poate utiliza singur.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mare	40 mg la două săptămâni	Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg, care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală. Se recomandă ca Idacio să fie administrat în asociere cu metotrexat.

Mod și cale de administrare

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

Instrucțiuni detaliate despre modul de injectare a Idacio sunt prezentate la pct. 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult Idacio decât trebuie

Dacă vă administrați accidental Idacio mai des decât ar trebui, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului și spuneți acestora că ați utilizat mai mult Idacio decât trebuie. Întotdeauna luați cu dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Idacio

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați doza de Idacio 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 Idacio

Decizia de a opri utilizarea Idacio trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după oprirea tratamentului.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Solicitați urgent asistență medicală, dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacție alergică sau insuficiență cardiacă:
- erupție trecătoare pe piele gravă, urticarie;
- umflare a feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;
- scurtare a respirației în timpul unei activități fizice sau în poziție orizontală ori umflare a picioarelor.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră, dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:
- semne și simptome de infecție, cum ar fi febră, stare de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare, senzație de slăbiciune sau de oboseală sau tuse;

- simptome legate de probleme ale nervilor, cum ar fi furnicături, amorțeală,vedere dublă sau slăbiciune la nivelul mâinilor sau picioarelor;
- semne ale unui cancer de piele, cum ar fi o umflătură sau o rană deschisă care nu se mai vindecă;
- semne și simptome care sugerează tulburări ale sângelui, cum ar fi febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare;

Următoarele reacții adverse au fost observate în urma administrării de adalimumab:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- reacții la locul de injectare (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- durere de cap;
- durere abdominală (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție trecătoare pe piele;
- dureri musculare;

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și herpes);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij (senzația că se învârte camera);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom (o umflătură solidă cu cheaguri de sânge);
- tuse;
- astm;
- scurtare a respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);

- mâncărime;
- erupție pruriginoasă trecătoare pe piele;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (cum ar fi, eczemă);
- rupere a unghiilor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- apariție de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- probleme ale rinichilor;
- durere în piept;
- edem (o acumulare de lichid în corp care determină umflare a țesuturilor afectate);
- febră;
- scădere a numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării rănilor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- infecții neobișnuite (care includ tuberculoză și alte infecții) care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută;
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamația și infecția intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer care afectează sistemul limfatic (limfom) și melanom (un tip de cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care pot afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma unei afecțiuni denumite sarcoidoză);
- vasculită (inflamare a vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (leziuni ale nervilor);
- accident vascular cerebral;
- vedere dublă;
- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, cum ar fi lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag de sânge în venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- inflamație a pancreasului care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem (umflare) al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- cicatrici;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (o afecțiune imună care include inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întrerupere a somnului;

- impotență;
- inflamații.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)
- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (cum ar fi inflamație a nervilor optici și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului);
- perforație intestinală (o gaură în peretele intestinului);
- hepatită (inflamație a ficatului);
- reactivare a hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (o reacție ce poate pune viața în pericol cu simptome asemănătoare gripei și erupții trecătoare pe piele cu vezicule);
- edem (umflare) al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție inflamatorie trecătoare pe piele);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție trecătoare pe piele roșiatică-purpurie 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, este letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- scădere a numărului de celule albe din sânge;
- scădere a numărului de celule roșii din sânge;
- creștere a grăsimilor din sânge;
- creștere a enzimelor hepatice.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- creștere a numărului de celule albe din sânge;
- scădere a numărului de trombocite din sânge;
- creștere a acidului uric din sânge;
- valori modificate ale sodiului din sânge;
- scădere a valorii calciului din sânge;
- scădere a valorii fosforului din sânge;
- creștere a zahărului din sânge;
- creștere a valorii lactat dehidrogenazei din sânge;

- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scădere a valorii potasiului din sânge;

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- valori crescute ale bilirubinei din sânge (test de sânge pentru ficat).

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)
- scădere a numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite din 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 Idacio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/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.

Păstrați stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Păstrare alternativă:

Când este necesar (de exemplu, atunci când călătoriți), un stilou injector (pen) preumplut de Idacio poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maxim 28 de zile - asigurați-vă că este protejat de lumină.
Din momentul în care a fost scos din frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, stiloul dumneavoastră injector (pen) preumplut **trebuie să fie utilizat în termen de 28 de zile sau aruncat**, chiar dacă a fost pus ulterior din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată stiloul injector (pen) din frigider și data la care trebuie aruncat.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Idacio

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 40 mg adalimumab în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, trehaloză dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80 (E433), hidroxid de sodiu și/sau acid acetic (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Idacio și conținutul ambalajului

Idacio 40 mg soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut se prezintă sub forma a 0,8 ml soluție sterilă, limpede, incoloră de adalimumab 40 mg.

Idacio stilou injector (pen) preumplut conține o seringă preumplută cu adalimumab. Fiecare ambalaj conține 2 sau 6 stilouri injectoare (pen) preumplute și 2 sau 6 tampoane cu alcool.

Idacio este disponibil sub formă de seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

Fabricantul

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Acest prospect a fost revizuit în lună AAAA.

Alte surse de informare

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: http://www.ema.europa.eu.

7. Instrucțiuni de utilizare

Înainte de a injecta Idacio, asigurați-vă că citiți, înțelegeți și urmați aceste instrucțiuni de utilizare. Înainte de prima utilizare, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să vă arate cum să preparați și să injectați corect Idacio utilizând stiloul injector (pen) preumplut. Dacă aveți întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

7. Instrucțiuni de utilizare

Notă: imaginile au numai scop ilustrativ

Citiți cu atenție și în întregime aceste intrucțiuni înainte de a utiliza Idacio stilou injector (pen) preumplut.

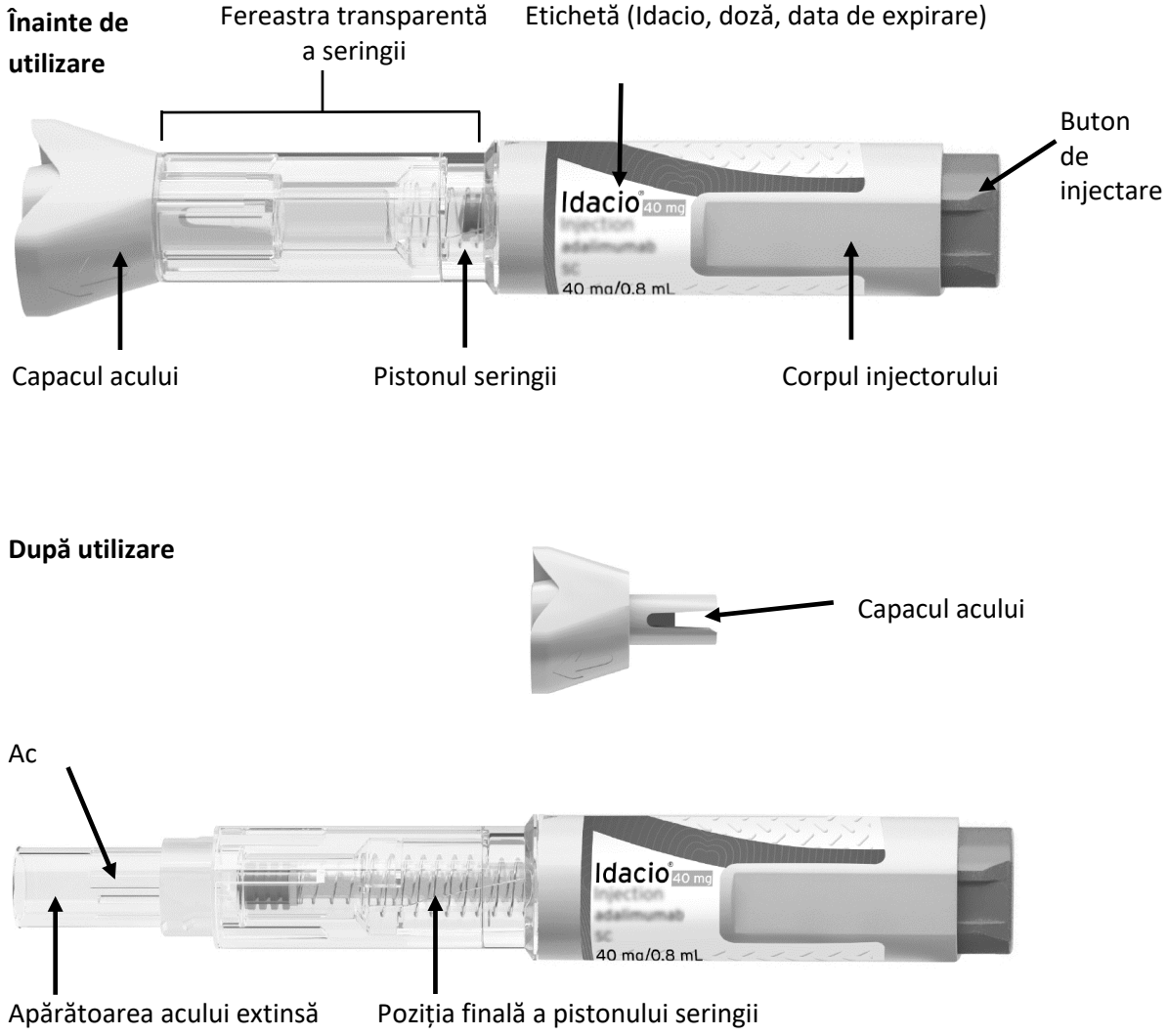
Informații importante

- Utilizați Idacio stilou injector (pen) preumplut numai dacă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a instruit cum să îl folosiți corect.
- Idacio stilou injector (pen) preumplut se prezintă sub forma unui stilou preumplut de unică folosință, gata de utilizare, pentru administrarea unei doze complete de adalimumab.
- Administrați folosind întotdeauna tehnica injectării conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau de la asistenta medicală.
- Copiii cu vârsta mai mică de 12 ani nu au voie să își autoadministreze injecția, ci administrarea trebuie efectuată de către un adult instruit.
- Nu lăsați Idacio stilou injector (pen) preumplut la vederea și îndemâna copiilor.
- **Nu** introduceți degetele în deschiderea apărătorii transparente a acului.
- **Nu** utilizați Idacio stilou injector (pen) preumplut, dacă a fost congelat sau lăsat în lumina directă a soarelui.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

Informații privind păstrarea

- Păstrați stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Păstrați stiloul injector (pen) preumplut la frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C.
- Dacă este necesar, de exemplu atunci când călătoriți, un stilou injector (pen) preumplut poate fi păstrat la temperatura camerei pentru o perioadă de până la 28 de zile.

Familiarizați-vă cu Idacio stilou injector (pen) preumplut



Pasul 1. Pregătiți-vă pentru administrarea injecției dumneavoastră

Fiecare cutie de Idacio stilou injector (pen) preumplut conține două sau șase stilouri injectoare (pen) preumplute.

1.1 Pregătiți o suprafață curată, plană, cum ar fi o masă sau un blat, amplasată într-o zonă bine iluminată.

1.2 De asemenea, aveți nevoie și de (Figura A):

- un tampon cu alcool (inclus în cutie),
- un tampon de vată sau o compresă și
- un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

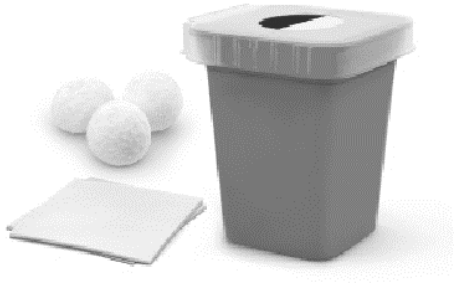


Figura A

1.3 Scoateți cutia din frigider (Figura B).

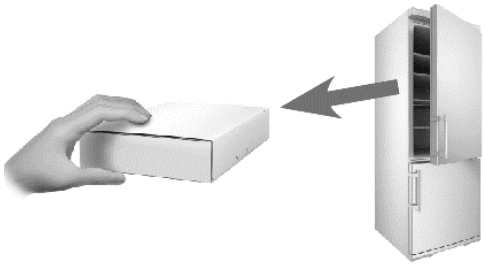


Figura B

1.4 Verificați data de expirare, înscrisă pe latura din spate a cutiei (Figura C).

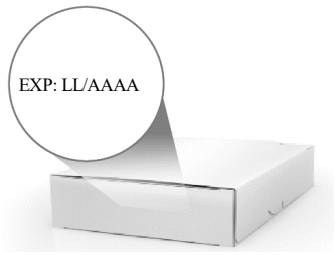


Figura C

Atenționare: Nu utilizați dacă data de expirare a fost depășită.

1.5 Scoateți un stilou injector (pen) preumplut din ambalajul original:

- puneți două degete în zona etichetei
- trageți stiloul injector (pen) preumplut din ambalaj, drept în sus (Figura D).

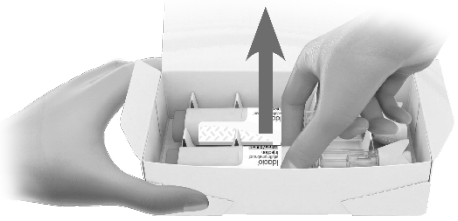


Figura D

Asezați stiloul injector (pen) preumplut pe o suprafață curată, plană.

1.6 Puneți stiloul(stilourile) injector(injectoare) (pen) preumplut(preumplute) rămas(rămase) înapoi în frigider, în cutia originală (Figura E).

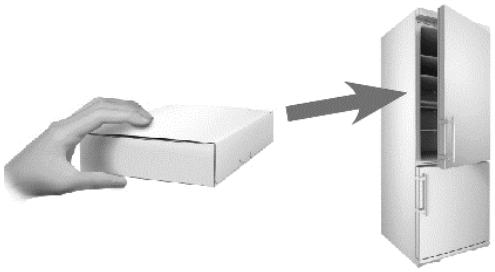


Figura E

Vezi “Informații privind păstrarea” pentru modul de păstrare a stiloului(stilourilor) dumneavoastră injector(injectoare) (pen) preumplut(preumplute) neutilizat(neutilizate).

1.7 Lăsați stiloul injector (pen) preumplut la temperatura camerei timp de 30 de minute, pentru a permite medicamentului să se încălzească (Figura F).

Figura F

Injectarea medicamentului rece poate fi dureroasă.

Atenționare: Nu încălziți stiloul injector (pen) preumplut în niciun alt mod, cum ar fi la microunde, în apă fierbinte sau prin expunere directă la soare.

Atenționare: Nu îndepărtați capacul acului decât în momentul în care sunteți gata pentru injectare.

Pasul 2. Spălați-vă pe mâini

2.1 Spălați-vă bine pe mâini cu săpun și apă (Figura G) și uscați-le.

Atenționare: Folosirea mănușilor nu înlocuiește spălarea obligatorie a mâinilor.

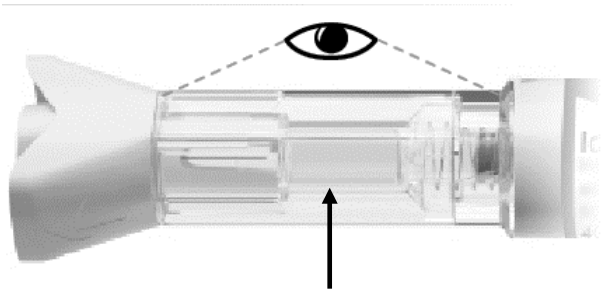
Figura G

Pasul 3. Verificați seringa preumplută

3.1 Verificați fereastra transparentă de vizualizare a seringii, pentru a vă asigura că:

- Lichidul este limpede, incolor și lipsit de particule (Figura H).
- Seringa din sticlă nu este fisurată sau spartă (Figura H).

Notă: Este normal să vedeți una sau mai multe bule în fereastra transparentă a seringii.



Fereastra transparentă a seringii

Figura H

Atenționare: Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă lichidul conține particule, este tulbure sau prezintă modificări de culoare ori conține flocoane sau prezintă oricare semn de deteriorare.

În aceste cazuri, aruncați stiloul injector (pen) preumplut în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

3.2 Verificați eticheta pentru a vă asigura că:

- Denumirea înscrisă pe stiloul injector (pen) preumplut este Idacio (Figura I).
- Data de expirare înscrisă pe stiloul injector (pen) preumplut nu a fost depășită (Figura I).

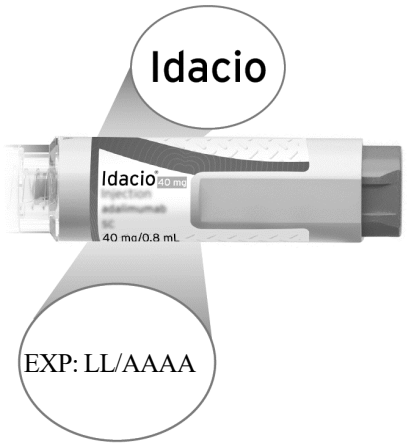


Figura I

Atenționare: Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă denumirea înscrisă pe eticheta medicamentului nu este Idacio și/sau data de expirare înscrisă pe eticheta medicamentului a fost depășită.

În aceste cazuri, aruncați stiloul injector (pen) preumplut într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Pasul 4. Alegeți locul de injectare

4.1 Alegeți un loc de injectare (Figura J) la nivelul:

- Părții superioare a coapselor.
- Abdomenului (injectați la o distanță de cel puțin 5 cm față de ombilic).

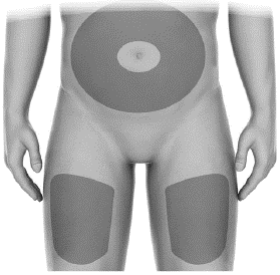


Figura J

4.2 Alegeți un alt loc (la o distanță de cel puțin 2,5 cm față de locul de injectare anterior) de fiecare dată, pentru a reduce înroșirea, iritarea sau alte probleme la nivelul pielii.

Atenționare: Nu injectați într-o zonă unde pielea este dureroasă (sensibilă), învinețită, roșie, tare sau în zone cu cicatrici sau vergeturi.

Atenționare: Dacă aveți psoriazis, **nu** injectați în nicio zonă lezată sau cu plăci roșii, îngroșate, ridicate sau solzoase.

Pasul 5. Curățați locul de injectare

5.1 Ștergeți pielea cu un tampon cu alcool pentru a curăța locul de injectare ales (Figura K).

Atenționare: Nu suflați spre locul de injectare și nu atingeți locul de injectare după ce l-ați curățat.

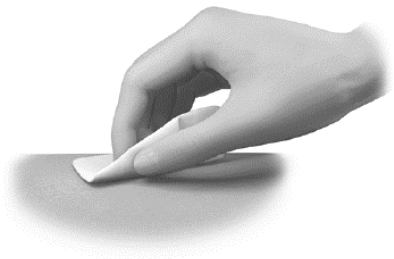


Figura K

Pasul 6. Administrați-vă injecția

6.1 Scoateți capacul acului

- Țineți stiloul injector (pen) preumplut cu vârful în sus și trageți drept capacul acului (Figura L).

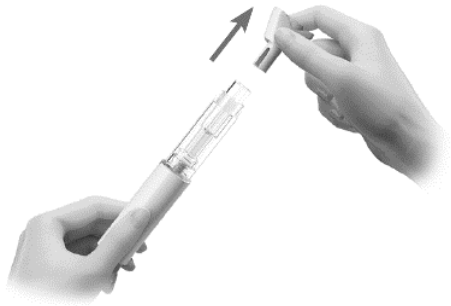


Figura L

Este posibil să observați picături de lichid în vârful acului.

- Aruncați capacul acului.

Atenționare: Nu răsuciți capacul.

Atenționare: Nu puneți capacul la loc, pe stiloul injector (pen) preumplut.

6.2 Poziționați stiloul injector (pen) preumplut

- Țineți stiloul injector (pen) preumplut astfel încât să puteți vedea fereastra transparentă a seringii.
- Puneți degetul mare deasupra (**fără** a atinge) butonului galben de injectare (Figura M).

Figura M

- Plasați stiloul injector (pen) preumplut pe pielea dumneavoastră, sub un unghi de 90° (Figura N).

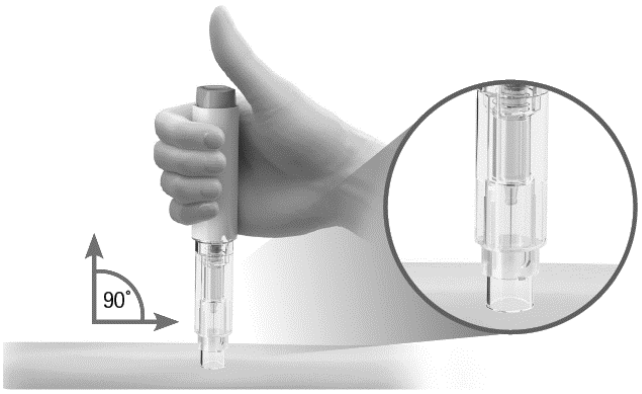


Figura N

Înainte de injectare

- Apăsați și țineți ferm stiloul injector (pen) preumplut pe piele până când apărătoarea acului este complet apăsată. Aceasta va elibera butonul de injectare (Figura O).

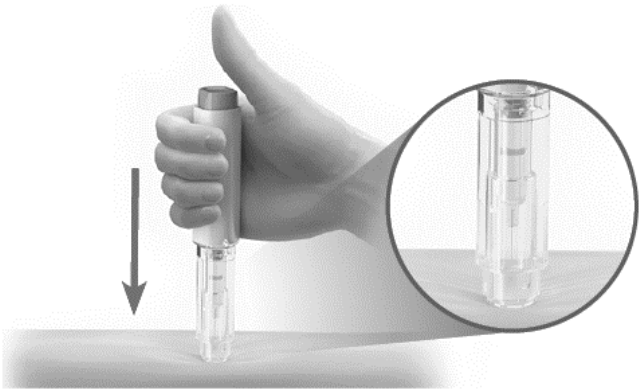


Figura O

Înainte de injectare

6.3 Administrați injecția

- Apăsați butonul de injectare (Figura P).
  Veți auzi un sunet (clic) puternic, care înseamnă că injectarea a început.
- Continuați SĂ ȚINEȚI stiloul injector (pen) preumplut ferm.
- PRIVIȚI pistonul seringii pentru a vă asigura că se deplasează în jos, până la capăt (Figura P).

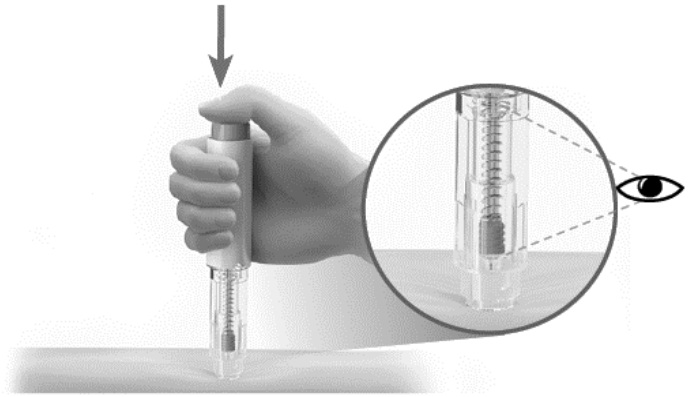


Figura P După injectare

Atenționare: Nu ridicați stiloul injector (pen) preumplut de pe piele decât în momentul în care pistonul este complet coborât, iar întreaga cantitate de lichid a fost injectată.

- Atunci când pistonul seringii a coborât până la capăt și s-a oprit, mențineți-l în aceeași poziție încă 5 secunde.
- Ridicați stiloul injector (pen) preumplut de pe pielea dumneavoastră (Figura Q).

Apărătoarea acului va coborî și se va bloca, pentru a vă proteja de ac. (Figura Q).

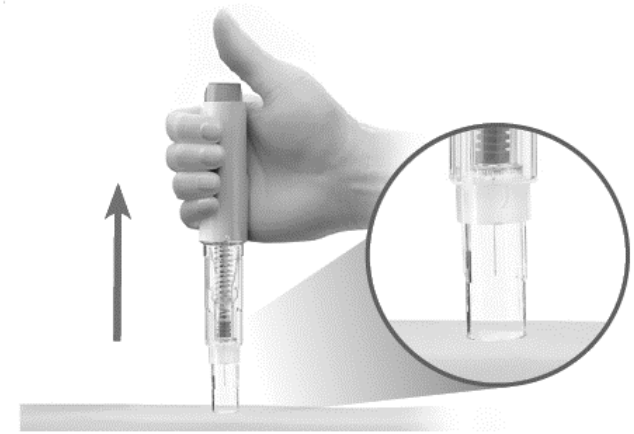


Figura Q

Atenționare: Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți dificultăți la administrare.

6.4 Dacă apare sânge sau lichid la locul de injectare, apăsați ușor, folosind un tampon de vată sau o compresă (Figura R).

Figura R

Pasul 7. Aruncați seringa utilizată

7.1 Aruncați stiloul injector (pen) preumplut utilizat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare (Figura S).

Figura S

Atenționare: Nu lăsați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

Atenționare: Nu aruncați stiloul injector (pen) preumplut utilizat în recipientul de colectare a deșeurilor menajere.

Dacă nu aveți un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți folosi recipientul de colectare a deșeurilor menajere, dacă acesta:

- Este confecționat dintr-un plastic rezistent;
- Poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la înțepături; care nu poate fi penetrat de obiectele ascuțite,
- Este vertical și stabil în timpul utilizării,
- Este rezistent la scurgeri și

- Este etichetat adecvat pentru a semnala depozitarea deșeurilor periculoase în interiorul recipientului.

7.2 Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să urmați reglementările locale pentru eliminarea recipientului de colectare.

Nu reciclați recipientul folosit pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

Pasul 8. Înregistrați injecția dumneavoastră

8.1 Pentru a vă ajuta să vă amintiți când și unde să vă administrați următoarea injecție, trebuie să țineți o evidență a datelor, respectiv a locurilor de injectare utilizate pentru injecțiile dumneavoastră (Figura T).

Figura T