

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SOLYMBIC 20 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută.
SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută.
SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

SOLYMBIC 20 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută

Fiecare seringă pre-umplută conține adalimumab 20 mg în 0,4 ml soluție (50 mg/ml).

SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută

Fiecare seringă pre-umplută conține adalimumab 40 mg în 0,8 ml soluție (50 mg/ml).

SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut

Fiecare pen pre-umplut conține adalimumab 40 mg în 0,8 ml soluție (50 mg/ml).

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

SOLYMBIC 20 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută
SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută
Soluție injectabilă

SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut (SureClick)
Soluție injectabilă.

Soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

SOLYMBIC în asociere cu metotrexat este indicat în:

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

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

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

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită asociată entezitei

SOLYMBIC 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)

SOLYMBIC 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

SOLYMBIC 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

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

Psoriazis

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

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

Hidrosadenită supurativă (HS)

SOLYMBIC este indicat pentru tratamentul hidrosadenitei supurative (acnee inversa) active, moderată până la severă la pacienții adulți care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS.

Boală Crohn

SOLYMBIC 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

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

Colită ulcerativă

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

Uveită

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

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

Doze

Poliartrită reumatoidă

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

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu SOLYMBIC. În ceea ce privește asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 și 5.1.

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

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

Întreruperea administrării

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

Reintroducerea tratamentului cu SOLYMBIC după o întrerupere de 70 zile sau mai lungă, determină un răspuns clinic de aceeași amploare și un profil de siguranță similar cu cel observat înainte de întreruperea administrării.

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

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

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

Psoriazis

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

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

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

Hidrosadenită supurativă

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

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

Dacă trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce SOLYMBIC 40 mg în fiecare săptămână (vezi pct. 5.1).

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

Boală Crohn

La inițierea tratamentului, doza de SOLYMBIC recomandată pentru pacienții adulți cu boala Crohn activă moderată până la severă este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul

În care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (doza se administrează sub forma a patru injecții într-o zi sau două injecții pe zi, două zile consecutiv), 80 mg în săptămâna 2, cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

După inițierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni sub forma injecției subcutanate. Altă variantă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu SOLYMBIC și semnele și simptomele bolii au reapărut, SOLYMBIC se poate readministra. Experiența privind readministrarea 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 tratament pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei de SOLYMBIC la 40 mg săptămânal.

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

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

Unii pacienți care au avut un răspuns insuficient la tratament pot beneficia de o creștere a frecvenței de administrare a dozei de SOLYMBIC la 40 mg săptămânal.

Răspunsul clinic se obține de obicei în 2-8 săptămâni de tratament. Tratamentul cu SOLYMBIC nu trebuie continuat la pacienții care nu au răspuns la tratament în timpul acestei perioade.

Uveită

Doza de SOLYMBIC 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 SOLYMBIC poate fi inițiat în asociere cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente imunomodulatoare non-biologice. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu SOLYMBIC.

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

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Adalimumab nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se poate face nicio recomandare asupra dozei.

Copii și adolescenți

SOLYMBIC este disponibil numai sub formă de seringi pre-umplute de 20 mg și 40 mg și pen pre-umplut de 40 mg. Nu este posibilă administrarea SOLYMBIC la copii și adolescenți care necesită doze mai mici de 20 mg sau 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă trebuie utilizate alte produse care conțin adalimumab care oferă această opțiune.

Artrită asociată entezitei

Doza recomandată de SOLYMBIC la pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta de 6 ani și peste este de 24 mg/m² suprafață corporală până la o singură doză de maxim 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată. Volumul injecției se stabilește în funcție de înălțimea și greutatea pacientului (tabelul 1).

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

Tabel 1. Doza de SOLYMBIC în miligrame (mg) pe înălțimea și greutatea pacienților pentru artrita asociată entezitei

Înălțime (cm)	Greutate corporală totală (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-
120	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*
160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*
170	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*
180	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*

* Doza unică maximă este 40 mg (0,8 ml).

- Nu se aplică, SOLYMBIC este disponibilă numai ca seringă pre-umplută de 20 mg și 40 mg și pen pre-umplut de 40 mg

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de SOLYMBIC recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maximum 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze, și ulterior o dată la două săptămâni. Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

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

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

Pacienților cu vârsta mai mare de 4 ani dar cu greutatea mai mică de 23 kg sau cu greutatea între 29 și 46 kg nu li se poate administra acest produs. Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumab la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Doza administrată este stabilită în funcție de greutatea pacientului (tabelul 2).

Tabel 2. Doza de SOLYMBIC în miligrame (mg) pe greutate corporală pentru copii și adolescenți cu psoriazis

Greutate corporală (kg)	Doza pentru copii și adolescenți cu psoriazis
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Nu se aplică, SOLYMBIC este disponibilă numai ca seringă pre-umplută de 20 mg și 40 mg și pen pre-umplut de 40 mg.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu boală Crohn cu greutatea <40 kg:

Doza de inducție de SOLYMBIC recomandată pentru copii și adolescenți cu boală Crohn, forma severă, este de 40 mg în săptămâna 0, urmată de 20 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 (doza poate fi administrată sub formă de două injecții într-o zi), 40 mg în săptămâna 2, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție.

După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 20 mg la două săptămâni prin injectare subcutanată. Unii pacienți care au avut un răspuns insuficient la tratament pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 20 mg SOLYMBIC în fiecare săptămână.

Copii și adolescenți cu boală Crohn cu greutatea ≥ 40 kg:

Doza de inducție de SOLYMBIC recomandată pentru copii și adolescenți cu boala Crohn, forma 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, poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0 (doza poate fi administrată sub forma a patru injecții într-o zi sau două injecții pe zi, timp de două zile consecutive), 80 mg în săptămâna 2, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție.

După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni prin injectare subcutanată. Unii pacienți care au avut un răspuns insuficient pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg SOLYMBIC în fiecare săptămână.

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

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

Hidrosadenita supurativă la copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea adalimumab pentru tratamentul hidrosadenitei supurative la copiii cu vârsta între 12 și 17 ani. Nu există date disponibile. Pentru această indicație, nu sunt date relevante privind utilizarea adalimumab la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea adalimumab la copiii cu vârsta între 4 și 17 ani. Nu există date disponibile. Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumab la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Artrita psoriazică și spondiloartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

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

Uveita la copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea adalimumab la copiii cu vârsta între 2 și 17 ani. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

SOLYMBIC se administrează prin injecție subcutanată. Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Pentru pacienții care au nevoie să li se administreze o doză întreagă de 20 mg sau 40 mg sunt disponibile seringile pre-umpute de 20 mg și 40 mg și penul pre-umplut de 40 mg.

4.3 Contraindicații

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

Tuberculoză activă sau alte infecții severe 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

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 grave. 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 SOLYMBIC. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

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

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

Infecții grave

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

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

Tuberculoză

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

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

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecții oportuniste

Au fost raportate infecții oportuniste, inclusiv infecții micotice invazive, la pacienții care utilizează adalimumab. Aceste infecții nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienții care utilizează antagoniști TNF și acest lucru a dus la întâzieri 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 grave însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu SOLYMBIC. La acești pacienți, diagnosticarea și administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienților cu infecții micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

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

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

Evenimente neurologice

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

Reacții alergice

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

Cauciuc natural uscat

Capacul acului seringii sau penului preumplute conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex), care poate provoca reacții alergice.

Imunosupresie

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

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

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârsta de până la 22 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 copiii și adolescenții tratați cu antagoniști TNF.

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

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

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

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

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

Reacții hematologice

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

Vaccinări

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

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

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

Insuficiență cardiacă congestivă

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

Reacții autoimune

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

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții grave fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de

asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de SOLYMBIC și anakinra (vezi pct. 4.5).

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

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții 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 SOLYMBIC, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

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

Pacienți vârstnici

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

Copii și adolescenți

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumab a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, cât și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumab a fost administrată 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 SOLYMBIC cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/Metode contraceptive la bărbați și femei

Femeilor cu potențial fertil li se recomandă imperios să utilizeze mijloace contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la ultimul tratament cu SOLYMBIC.

Sarcina

Pentru adalimumab, există date clinice limitate privind expunerea gravidelor.

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

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α . Administrarea de SOLYMBIC nu este recomandată în timpul sarcinii.

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

Alăptarea

Nu se știe dacă adalimumab este excretat în laptele uman sau absorbit în circulația sistemică după ingerare.

Totuși, deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile trebuie să evite alăptarea timp de cel puțin cinci luni de la ultimul tratament cu SOLYMBIC.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

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

S-au raportat de asemenea la adalimumab, infecții care pun viața în pericol sau letale (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea hepatitei B (VHB) și variate malignități (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

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

Copii și adolescenți

Efecte adverse la copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copiii 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 3: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterisc (*) dacă se găsesc informații suplimentare și în capitolele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 3 Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Infecții și infestări*	Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator (inclusiv infecții ale tractului respirator inferior și superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită și pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții articulare.
	Mai puțin frecvente	infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
		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⁾
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente	leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergie sezonieră)
	Mai puțin frecvente	sarcoidoză ¹⁾ , vasculită
	Rare	anafilaxie ¹⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	creșterea lipidelor serice,
	Frecvente	hipokaliemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări psihice	Frecvente	alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	cefalee
	Frecvente	parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	accident cerebrovascular ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	scleroză multiplă tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barre) 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
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, pneumopatie,

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
	Rare	revărsat pleural ¹⁾ fibroză pulmonară ¹⁾
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	dureri abdominale, greață și vărsături,
	Frecvente	hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	perforație intestinală ¹⁾
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	hepatită reactivă 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, vânățai (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⁾
	Cu frecvență necunoscută	agravare a simptomelor dermatomiozitei ¹⁾

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Rare	dureri musculo-scheletice spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice) rabdomioliză lupus eritematos sistemic sindrom asemănător lupusului ¹⁾
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente Mai puțin frecvente	insuficiență renală, hematurie nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	tulburări de erecție
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării) dureri la nivelul toracelui, edem, febră ¹⁾ inflamație
Investigații diagnostice*	Frecvente	tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedură	Frecvente	tulburări ale vindecării

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

** inclusiv studii deschise extinse

¹⁾ inclusiv datele din raportările spontane

Hidrosadenită supurativă

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

Uveită

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

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

Infecții

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

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

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

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

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

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

cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienți.

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

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

Autoanticorpi

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

Tulburări hepato-biliare

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. 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

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

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

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptori 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 CI50 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 viteză de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatiche (IL-6), comparativ cu nivelurile inițiale.

Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienții tratați cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrită reumatoidă

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

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

În Studiul PR II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg adalimumab administrate subcutanat fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificador 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 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat adalimumab/MTX în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

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

În Studiul PR V au fost evaluați 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării adalimumab 40 mg administrat la

două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, adalimumab 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. La finalizarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă în care s-a administrat adalimumab 40 mg la două săptămâni pentru o perioadă de până la 10 ani.

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 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 4.

Tabelul 4 Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate (procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul PR I ^{a**}		Studiul PR II ^{a**}		Studiul PR III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Adalimumab ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	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 săptămâni

^b 40 mg adalimumab administrate din două în două săptămâni

^c MTX=metotrexat

^{**}p <0,01, adalimumab față de placebo

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

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluați, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 41 pacienți (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 pacienți (79,0%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienți (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 pacienți (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

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

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

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi tabelul 5).

Tabelul 5 Răspunsul ACR în cadrul studiului PR V (procentul de pacienți)

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

- a. valoarea p este 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 pacienți care au fost randomizați pentru adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6%) au avut răspuns ACR 20; 127 pacienți (74,7%) au avut răspuns ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspuns ACR 70.

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

Răspuns radiografic

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

adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat (vezi tabelul 6).

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

Tabelul 6 Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul Studiului PR III

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

^a metotrexat

^b intervale de încredere de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi tabelul 7).

Tabelul 7 Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul Studiului PR V

	MTX n=257 (95% interval de încredere)	Adalimumab n=274 (95% interval de încredere)	Adalimumab/ MTX n=268 (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 JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru adalimumab în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu

adalimumab/metotrexat, modificarea medie a scorului Sharp total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3%, 23,7% și respectiv 36,7%.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

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

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

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

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienți copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m² 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/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg subcutanat o dată la două săptămâni timp de încă 192 săptămâni. Criteriul final principal a fost reprezentat de modificarea procentuală față de momentul inițial până în săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem necauzat de deformare sau articulații cu pierdere a mobilității 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 -50,0%) 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 (84%) pacienți din grupul care primea adalimumab, care au rămas în studiu. Deși nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienților au demonstrat o îmbunătățire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații atribuite, numărul articulațiilor umflate, răspuns PedACR 50 și răspuns PedACR 70.

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

În două studii clinice dublu-orb, placebo controlate, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați cu adalimumab 40 mg din două în două săptămâni, 393 pacienți cu spondilită anchilozantă activă (scorul

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

Într-un studiu SA I mai mare în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu adalimumab comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 săptămâni (Tabel 10).

Tabelul 8 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 SF36 și indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătățite în săptămâna 12 și s-a menținut în săptămâna 24.

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

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Într-un studiu randomizat, dublu orb, placebo controlat, cu o durată de 12 săptămâni, tratamentul cu adalimumab 40 mg, doza administrată din două în două săptămâni, a fost evaluat la 185 pacienți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante [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.

33 pacienți (18%) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 146 pacienți (79%) cu AINS, la momentul inițial. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienții au fost tratați cu adalimumab 40 mg, administrată subcutanat din două în două săptămâni, până la o perioadă adițională de până la 144 săptămâni. Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătățire semnificativă a semnelor și simptomelor spondiloartritei axiale active fără evidențiere radiografică, la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (Tabel 9).

Tabelul 9 Rezultate privind eficacitatea în studiul SA axială placebo-controlat

Dublu-orb Răspuns în săptămâna 12	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS remisie parțială	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS Boală inactivă	4%	24%***
hs-PCR ^{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 sensibilizată 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 articulațiile sacroiliace cât și la coloana vertebrală, a fost menținută la pacienții tratați cu adalimumab până la săptămâna 156 și respectiv săptămâna 104.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

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

Artrită psoriazică

În două studii clinice placebo-controlate, studiile APs I și II, efectuate la pacienți cu artrită psoriazică 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, dintre aceștia aproximativ 50% utilizau metotrexat. În studiul APs II, cu o durată de 12 săptămâni, au fost tratați 100 pacienți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul MARB. La finalul ambelor studii, au fost înrolați 383 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, ca urmare a numărului mic de pacienți evaluați.

Tabelul 10 Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate privind artrita psoriazică (procentul de pacienți)

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

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

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

N/A nu este cazul

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

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

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

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

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

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

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

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

În Studiile I și II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienților care au atins un răspuns PASI 75 de la inițiere până în săptămâna 16 (vezi Tabelul 11 și 12).

Tabelul 11 Studiul I (REVEAL) - Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=814 n (%)
$\geq$PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Normal/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentul pacienților care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie

^b $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

Tabelul 12 Studiul II (CHAMPION) Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

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

^a p <0,001 adalimumab 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 33 și în sau înainte de săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns <PASI 50 față de valoarea inițială cu o creștere minimă de 6 puncte a scorului PASI față de săptămâna 33). 38% (25/66) și 55% (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizare cu placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

În Studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienții care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți a fost 74,7% și respectiv 59,0%. Într-o analiză în care toți pacienții care au fost scoși din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost considerați non-responsivi, PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți au fost 69,6% și respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 pacienți care au răspuns la tratament în mod constant, au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp 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 momentul inițial, comparativ cu placebo (Studiul I și II) și cu MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătățirea scorurilor componentelor fizice și mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparație cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4% (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 din cauza răspunsului PASI sub 50%, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 și respectiv 24.

În Studiul III cu privire la psoriazis (REACH) a fost comparată eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 72 de pacienți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis

palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg adalimumab, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (începând 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%, comparativ cu 4,3% [P = 0,014]).

În studiul IV cu privire la psoriazis a fost comparată eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 de pacienți adulți cu psoriazis al unghiilor, moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab de 80 mg urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (începând cu o săptămână după administrarea dozei inițiale) sau placebo timp de 26 săptămâni urmată de tratamentul de tip deschis cu adalimumab pentru încă 26 de săptămâni. Analiza psoriazisului la nivelul unghiilor a inclus Indicele de severitate modificat a psoriazisului unghiilor (Modified Nail Psoriasis Severity Index = mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghiilor (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis = PGA-F) și Indicele severității psoriazisului unghiilor (Nail Psoriasis Severity Index = NAPSI) (a se vedea tabelul 13). Adalimumab a demonstrat un beneficiu terapeutic în cazul pacienților cu psoriazis al unghiilor cu afectare diferită a pielii implicate (SC ≥ 10% (60% dintre pacienți) și SC <10% și ≥ 5% (40% dintre pacienți)).

Tabelul 13 Rezultatele eficacității studiului Ps IV la 16, 26 și 52 de săptămâni

Criteriu final de evaluare	Săptămâna 16 Placebo-controlat		Săptămâna 26 Placebo-controlat		Săptămâna 52 Tratament de tip deschis
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la fiecare 2 săpt. N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la fiecare 2 săpt. N = 109	Adalimumab 40 mg la fiecare 2 săpt. N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F fără leziune/leziune minimă și ≥ 2-grade îmbunătățire (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificarea procentului pentru NAPSI total pentru unghii (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, Adalimumab versus placebo					

Pacienții tratați cu adalimumab au prezentat îmbunătățiri semnificative statistic în săptămâna 26, comparativ cu placebo în DLQI.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

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

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

Tabelul 14: Rezultatele de eficacitate la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți

	MTX^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/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 comparativ cu MTX

^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX

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

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

Hidrosadenită supurativă

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

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

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

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

Răspuns clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii și prevenirea agravării abceselor și a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidrosadenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puțin 50% a numărului total de abcese și de noduli 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 15). La pacienții tratați cu adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabel 15: Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, Studiile I și II pentru HS

	HS Studiul I		HS Studiul II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal
Răspuns Clinic în Hidrosadenita Supurativă (HiSRC) ^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 comparativ cu placebo

^a Dintre toți pacienții randomizați

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

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

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

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg pe săptămână în săptămâna 12, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat adalimumab săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 16).

Tabel 16: Procentul pacienților^a care au atins HiSRC^b în săptămânile 24 și 36 după schimbarea tratamentului de la adalimumab administrat săptămânal în săptămâna 12

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

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

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

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și 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%. Tratamentul pe termen mai lung cu adalimumab 40 mg pe săptămână timp de 96 de săptămâni nu a identificat noi aspecte privind siguranța.

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

Boală Crohn

Siguranța și eficacitate adalimumab au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 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 remisiei clinice (definită ca IABC < 150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) și studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizați 299 pacienți fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studiu și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 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 17.

Tabelul 17 Inducerea remisiei clinice și răspuns (procentul pacienților)

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

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor adalimumab *versus* placebo

* p<0,001

** p<0,01

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

În studiul BC III, în Săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în Săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 18. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

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

Tabelul 18 Menținerea remisiei clinice și a răspunsului (procentul pacienților)

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

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

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

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Dintre pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43% care au primit tratament de întreținere cu 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 după săptămâna 12 nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct.4.2).

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

Calitatea vieții

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

Boală Crohn la copii 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 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn moderată până la severă (BC), definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor >30. Trebuie ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. Pacienții trebuie să fi pierdut anterior răspunsul sau să aibă intoleranță la infliximab.

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

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală la timp respectiv pentru a stabili doza redusă sau doza standard de întreținere cum sunt prezentate în tabelul 19.

Tabel 19 Tratament de întreținere

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

Rezultatele eficacității

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

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC de cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în tabelul 20. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare este prezentată în tabelul 21.

Tabelul 20 Studiul BC la copii și adolescenți IABC remisie clinică și răspuns clinic

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

* valoare p pentru Doza standard de comparație versus Doza redusă

Tabelul 21 Studiul BC la copii și adolescenți - Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisia fistulei

	Doza standard 40/20 mg la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni	Valoare p¹
Întreruperea corticosteroizilor	N= 33	N=38	
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea medicamentelor imunomodulatoare²	N=60	N=57	
Săptămâna 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisia fistulei³	N=15	N=21	
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ valoarea p pentru doza standard de comparație versus doza redusă

² Tratamentul cu medicamente imunosupresante trebuie întrerupt în sau după Săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile de răspuns clinic

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

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

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

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

Colita ulcerativă

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

În studiul UC-I, 390 pacienții randomizați care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști TNF, li s-a administrat fie placebo în săptămâna 0 și 2, o doză adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2, fie o doză adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2.

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

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

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

Rezultatele studiului UC-II pentru populația totală sunt prezentate în tabelul 22.

Tabel 22 Răspuns, remisie și vindecarea mucoasei în Studiul UC-II (procentul pacienților)

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

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

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

* $p<0,05$ pentru adalimumab *versus* perechilor de comparație placebo

** $p<0,001$ pentru adalimumab *versus* perechilor de comparație placebo

^a Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

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

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

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

Rata spitalizării

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

cauzele a fost 0,18 pe an-pacient comparativ cu 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienți tratați cu placebo și cifrele corespunzătoare pentru spitalizările legate de CU au fost de 0,12 pe an-pacient comparativ cu 0,22 pe an-pacient.

Calitatea vieții

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

Uveită

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

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

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

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

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi tabelul 23). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumab asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 1).

Tabel 23 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)	SR ^a	IÎ 95% pentru SR ^a	Valoare <i>p</i> ^b
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în Studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în Studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39- 0,84	0,004

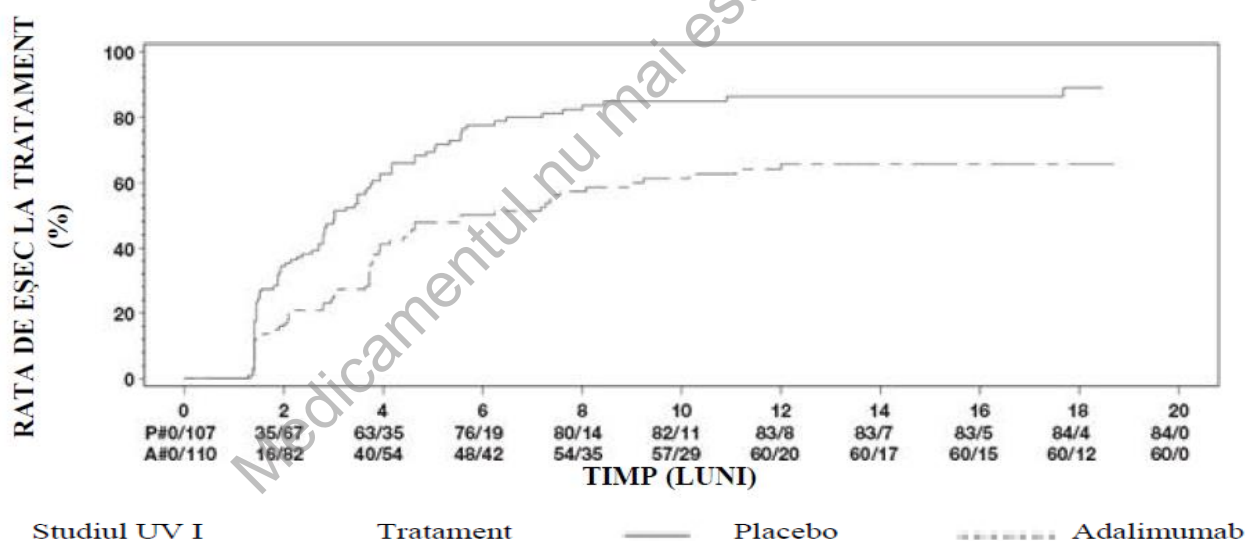
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

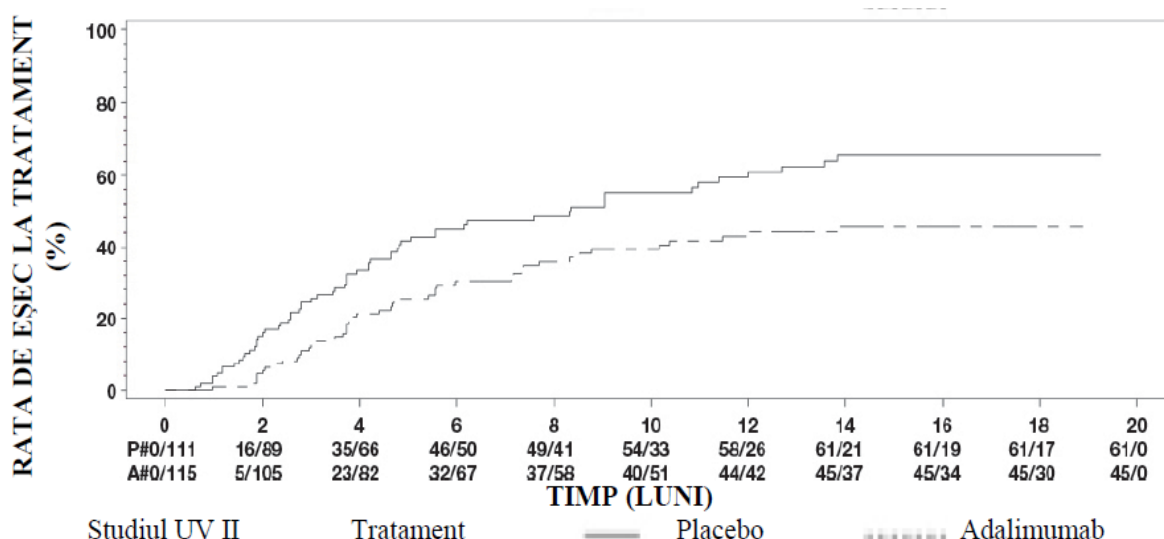
^a SR pentru adalimumab comparativ cu placebo al scăderii proporționale a riscului având ca factor tratamentul.

^b Valoare *p* din testul de tip log rank.

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

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





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

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

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

Calitatea vieții

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

Imunogenitate

În cursul 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

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de a depune rezultatele studiilor cu adalimumab în unul sau mai multe subgrupe ale populației pediatrice cu colită ulcerativă și uveită non-infecțioasă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

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

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienții adulți cu artrită reumatoidă, (PR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 $\mu\text{g/ml}$ (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 $\mu\text{g/ml}$ (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 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 la starea de echilibru ale adalimumab (valori măsurate în săptămâna 24) au fost de $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

La pacienții adulți cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentrației minime a fost de 5 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\pm$ DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79% CV).

Pacienții cu hidrosadenită supurativă care au primit o doză de 160 mg adalimumab în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2 au atins concentrații serice ale adalimumab de aproximativ 7 $\mu\text{g/ml}$ până la 8 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ până la 10 $\mu\text{g/ml}$.

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

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducție de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 și respectiv 2, în funcție de

greutatea corporală cu limita de 40 kg. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcție de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media ($\pm$ DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea <40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienții care au menținut tratamentul randomizat, media ($\pm$ DS) concentrațiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru grupul cu doză standard și $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm$ DS) concentrațiilor serice ale adalimumab în săptămâna 52 au fost $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, săptămânal) și de $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, săptămânal).

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

La pacienții 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 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminare

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

Insuficiență hepatică sau renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial
Sucroză
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu (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

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Seringa pre-umplută sau penul pre-umplut se pot păstra la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Seringa pre-umplută sau penul pre-umplut trebuie protejate de lumină și aruncate dacă nu se utilizează în perioada de 14 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

SOLYMBIC 20 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută

0,4 ml soluție în seringă pre-umplută (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc bromobutlic) și un ac din oțel inoxidabil cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic). Capacul acului seringii pre-umplute conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex) (vezi pct. 4.4).

Mărime de ambalaj cu o seringă pre-umplută.

SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută

0,8 ml soluție în seringă pre-umplută (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc bromobutlic) și un ac din oțel inoxidabil cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic). Capacul acului seringii pre-umplute conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex) (vezi pct. 4.4).

Mărimi de ambalaj cu una, două, patru și șase seringi pre-umplute.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut

0,8 ml soluție injectabilă în pen pre-umplut pentru utilizare de către pacient care conține o seringă pre-umplută (sticlă de tip I). Penul este un dispozitiv mecanic portabil de unică folosință. Capacul acului penului pre-umplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex) (vezi pct. 4.4).

Mărimi de ambalaj cu una, două, patru și șase penuri pre-umplute.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni detaliate de utilizare sunt furnizate în prospect.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SOLYMBIC 20 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută

EU/1/16/1163/001 – 1 seringă pre-umplută

SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută

EU/1/16/1163/002 – 1 seringă pre-umplută

EU/1/16/1163/003 – 2 seringi pre-umplute

EU/1/16/1163/004 – 4 seringi pre-umplute

EU/1/16/1163/005 – 6 seringi pre-umplute

SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut

EU/1/16/1163/006 – 1 pen pre-umplut

EU/1/16/1163/007 – 2 penuri pre-umplute

EU/1/16/1163/008 – 4 penuri pre-umplute

EU/1/16/1163/009 – 6 penuri pre-umplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 martie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire, Co Dublin
Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

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

Înainte de lansarea Solymbic în fiecare stat membru Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv comunicarea mass-media, modalitățile de distribuție, precum și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea competentă națională.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat Solymbic, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care urmează să prescrie Solymbic li s-a furnizat următorul pachet educațional:

- Material educațional pentru medici
- Pachetul cu informații pentru pacient

Materialul educațional pentru medici trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Cardul de alertă pentru pacient

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

- Informații relevante privind problemele de siguranță referitoare la infecții grave, sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste; insuficiență cardiacă congestivă; tulburări de demielinizare; tumori maligne care urmează să fie abordate prin măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului (de exemplu, gravitatea, severitatea, frecvența, timpul până la instalare, reversibilitatea AE, după caz)

Cardul de alertă pentru pacient trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Un mesaj de avertizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, conform căruia pacientul utilizează Solymbic.
- Acest tratament cu Solymbic poate crește riscurile potențiale de infecții grave, sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste; insuficiență cardiacă congestivă; tulburări de demielinizare; tumori maligne.
- Semne sau simptome ale problemelor de siguranță și când să se adreseze unui profesionist din domeniul sănătății
- Datele de contact ale medicului care a prescris medicamentul

Pachetul cu informații pentru pacient trebuie să conțină:

- Prospectul cu Informații pentru pacient

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

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

SOLYMBIC 20 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă pre-umplută conține adalimumab 20 mg în 0,4 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.
1 seringă pre-umplută.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare unică.

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)

Conține latex, a se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Ase păstra în frigider.

A nu se congela.

A nu se agita.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1163/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

SOLYMBIC 20 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PRE-UMPLUTĂ

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

SOLYMBIC 20 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

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

SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă pre-umplută conține adalimumab 40 mg în 0,8 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.
1 seringă pre-umplută.
2 seringi pre-umplute.
4 seringi pre-umplute.
6 seringi pre-umplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare unică.

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)

Conține latex, a se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Ase păstra în frigider.

A nu se congela.

A nu se agita.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1163/002 1 seringă pre-umplută

EU/1/16/1163/003 2 seringi pre-umplute

EU/1/16/1163/004 4 seringi pre-umplute

EU/1/16/1163/005 6 seringi pre-umplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PRE-UMPLUTĂ

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

SOLYMBIC 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

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

SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pen pre-umplut conține adalimumab 40 mg în 0,8 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

1 pen SureClick pre-umplut

2 penuri SureClick pre-umplute.

4 penuri SureClick pre-umplute.

6 penuri SureClick pre-umplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare unică.

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)

Conține latex, a se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Ase păstra în frigider.

A nu se congela.

A nu se agita.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1163/006 1 pre-umplut

EU/1/16/1163/007 2 penuri pre-umplute

EU/1/16/1163/008 4 penuri pre-umplute

EU/1/16/1163/009 6 penuri pre-umplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ PEN PRE-UMPLUT

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

SOLYMBIC 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

SOLYMBIC 20 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută **SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută** adalimumab

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card de avertizare al Pacientului care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza SOLYMBIC și în timpul tratamentului cu SOLYMBIC. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de avertizare al pacientului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nementionată în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este SOLYMBIC și pentru ce se utilizează

SOLYMBIC conține substanța activă adalimumab, un medicament imunosupresiv selectiv.

SOLYMBIC este destinat tratamentului poliartritei reumatoide, artritei asociată entezitei la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, spondilitei anchilozante, spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artritei psoriazice, psoriazisului, hidrosadenitei supurative, psoriazisului la copii și adolescenți (pacienți cu greutatea fie între 23 și 28 kg, sau de 47 kg și peste această greutate), bolii Crohn la pacienți adulți și copii, colitei ulcerative și uveitei non-infecțioase care afectează partea din spate a ochilor. Este un medicament care diminuează procesul de inflamație caracteristic acestor boli. Substanța activă, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman produs pe celule de cultură. Anticorpul monoclonal sunt proteine care recunosc și se leagă de alte proteine specifice.

Adalimumab se leagă de o proteină specifică (factorul de necroză tumorală sau TNF α), prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii cum sunt poliartrita reumatoidă, artrita asociată entezitei, spondilita anchilozantă, spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrita psoriazică, psoriazisul, hidrosadenita supurativă, boala Crohn, colita ulcerativă și uveita non-infecțioasă care afectează partea din spate a ochilor.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

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

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

SOLYMBIC încetinește leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

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

Artrită asociată entezitei

Artrita asociată entezitei este o boală inflamatorie a articulațiilor.

SOLYMBIC se utilizează pentru tratamentul artritei asociate entezitei la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra SOLYMBIC în vederea tratării artritei asociate entezitei.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

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

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

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

SOLYMBIC se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. SOLYMBIC încetinește deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulți și copii

Psoriazisul în plăci este o afecțiune a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta, de asemenea, unghiile, care pot deveni fărâmicioase, se pot îngroșa și ridica de pe patul unghial, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celule ale pielii.

SOLYMBIC se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. SOLYMBIC se utilizează și pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă fie între 23 și 28 kg, fie de 47 kg sau peste această greutate, la care tratamentul local și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidrosadenită supurativă

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

SOLYMBIC se utilizează pentru tratamentul hidrosadenitei supurative la adulți. SOLYMBIC poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

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

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

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

Uveită non-infecțioasă care afectează partea din spate a ochilor

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. SOLYMBIC se utilizează pentru tratamentul uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți. Această inflamație determină o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). SOLYMBIC acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați SOLYMBIC

Nu utilizați SOLYMBIC:

- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi “Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați SOLYMBIC:

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

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați SOLYMBIC. Dacă nu sunteți sigur, vă rugăm să-l contactați pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu SOLYMBIC. Acest risc poate crește dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu SOLYMBIC.
- 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 SOLYMBIC. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe Cardul dumneavoastră de avertizare al pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. SOLYMBIC poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imunitar, reactivarea VHB poate amenința viața.
- Dacă aveți mai mult de 65 ani puteți fi mai susceptibil la infecții în timp ce utilizați SOLYMBIC. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu SOLYMBIC. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, senzație de oboseală sau probleme dentare.
- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu SOLYMBIC. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu SOLYMBIC.
- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu SOLYMBIC sau să continuați să fiți tratat cu SOLYMBIC. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.
- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu SOLYMBIC. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Înaintea începerii tratamentului cu SOLYMBIC, se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să fie vaccinați la zi, în concordanță cu ghidurile în vigoare privind imunizarea. Dacă ați utilizat SOLYMBIC pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți

medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat SOLYMBIC în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu SOLYMBIC, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.
- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu adalimumab sau cu alți blocați ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai gravă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un tip de cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un tip de cancer care afectează sângele și măduva osoasă). Dacă utilizați SOLYMBIC poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific 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 SOLYMBIC. În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancere, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocați de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Protecția acului seringii pre-umplute este confecționată din cauciuc natural (un derivat de latex) care poate cauza reacții alergice.

Pentru a crește gradul de trasabilitate a acestui medicament, medicul dumneavoastră sau farmacistul trebuie să înregistreze denumirea comercială și numărul seriei de fabricație ale medicamentului care v-a fost eliberat în fișa dumneavoastră de pacient. Și dumneavoastră vă puteți nota aceste informații în cazul în care v-ar fi solicitate în viitor.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze SOLYMBIC.
- Nu utilizați seringi pre-umplute de 20 mg sau 40 mg dacă dozele recomandate sunt altele decât 20 mg sau 40 mg.

SOLYMBIC împreună cu alte medicamente

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

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

Nu trebuie să luați SOLYMBIC împreună cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Efectele SOLYMBIC la femeile gravide nu sunt cunoscute și, de aceea, utilizarea SOLYMBIC la femeile gravide nu este recomandată. Se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți măsuri de contracepție corespunzătoare în perioada în care luați SOLYMBIC și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu SOLYMBIC. Dacă rămâneți gravidă, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă SOLYMBIC trece sau nu în laptele matern.

Dacă alăptați, se recomandă să întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului cu SOLYMBIC și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu SOLYMBIC. Dacă ați utilizat SOLYMBIC 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 SOLYMBIC în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații vedeți capitolul despre vaccinuri).

Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau planificați să rămâneți gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

SOLYMBIC conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,8 ml, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

3. Cum să utilizați SOLYMBIC

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

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

SOLYMBIC se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați SOLYMBIC. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, SOLYMBIC poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu SOLYMBIC, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg săptămânal.

Copii cu artrită asociată entezitei

Doza recomandată de SOLYMBIC pentru pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta între 6 și 17 ani este calculată în funcție de înălțimea și greutatea copilului. Medicul copilului dumneavoastră vă va spune doza corectă care trebuie utilizată.

Adulți cu psoriazis

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului, este o doză inițială de 80 mg urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu SOLYMBIC cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal.

Copii sau adolescenți cu psoriazis în plăci

Doza de SOLYMBIC recomandată pentru pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta între 4 și 17 ani este în funcție de greutatea copilului dumneavoastră. SOLYMBIC trebuie utilizată numai la pacienții cu greutatea fie de la 23 kg la 28 kg, fie de 47 de kg și peste această greutate. Medicul copilului dumneavoastră vă va spune doza corectă care trebuie utilizată.

Adulți cu hidrosadenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidrosadenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg inițial urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 40 mg săptămânal.

Copii sau adolescenți cu boală Crohn

Copii sau adolescenți cu greutatea mai mică de 40 kg:

Doza recomandată este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră va prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza recomandată este de 20 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Copii sau adolescenți cu greutatea de 40 kg sau mai mult:

Doza recomandată este de 80 mg inițial urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, timp de 2 zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 40 mg în fiecare săptămână.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de SOLYMBIC este 160 mg inițial (doza poate fi administrată sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau de două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmate de 80 mg două săptămâni mai târziu, și după aceea 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza recomandată pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați SOLYMBIC atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

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

Mod și cale de administrare

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

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din SOLYMBIC

Dacă vă administrați accidental SOLYMBIC mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, trebuie să anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult. Purtați mereu la dumneavoastră cutia exterioară a acestui medicament, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați SOLYMBIC

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

Dacă opriți utilizarea SOLYMBIC

Decizia de a opri utilizarea SOLYMBIC trebuie să o discutați cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- Erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- Umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- Dificultăți la respirație, la înghițire;
- Dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

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

- Semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- Tuse;
- Furnicături;
- Amorteală;
- Vedere dublă;
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;
- O inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

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

Reacții adverse foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

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

Reacții adverse frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri joase de spate și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamația ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij;
- senzație că inima bate repede;

- hipertensiune arterială;
- roșeață;
- hematom;
- tuse;
- astm;
- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție pruriginoasă;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- căderea părului;
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem;
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100):

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer;
- cancer care afectează sistemul limfatic;
- melanom;
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie;
- accident vascular cerebral;
- vedere dublă;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;

- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras;
- transpirații nocturne;
- cicatrice;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperi ale somnului;
- impotență;
- inflamații.

Raecții adverse rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

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

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

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

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

Acestea includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

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

Reacții adverse frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- creșterea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de trombocite în sânge;
- creșterea acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scăderea valorii calciului în sânge;
- scăderea valorii fosforului în sânge;

- creșterea zahărului în sânge;
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge.

Reacții adverse rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

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

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

- insuficiență hepatică.

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează SOLYMBIC

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP:. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

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

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

O seringă pre-umplută SOLYMBIC poate fi păstrată la temperaturi până la un maximum de 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Seringă pre-umplută trebuie protejată față de lumină, și trebuie aruncată dacă nu se utilizează în acest interval de 14 zile.

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 SOLYMBIC

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare seringă pre-umplută conține adalimumab 20 mg în 0,4 ml soluție sau adalimumab 40 mg în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, sucroză, polisorbata 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată SOLYMBIC și conținutul ambalajului

SOLYMBIC este o soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Fiecare ambalaj conține 1 seringă pre-umplută de unică utilizare de 20 mg (cu piston de culoare galbenă).

Fiecare ambalaj conține 1, 2, 4 sau 6 seringi pre-umplute de unică utilizare de 40 mg (cu piston de culoare albastră).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olanda

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

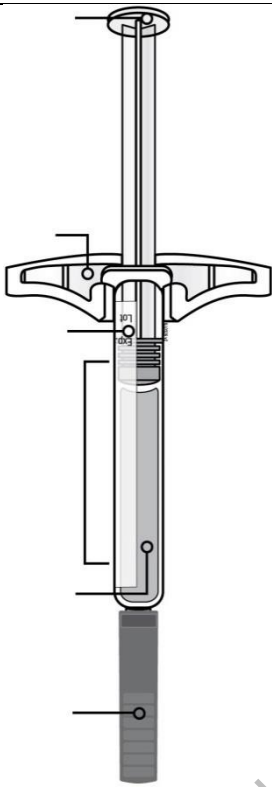
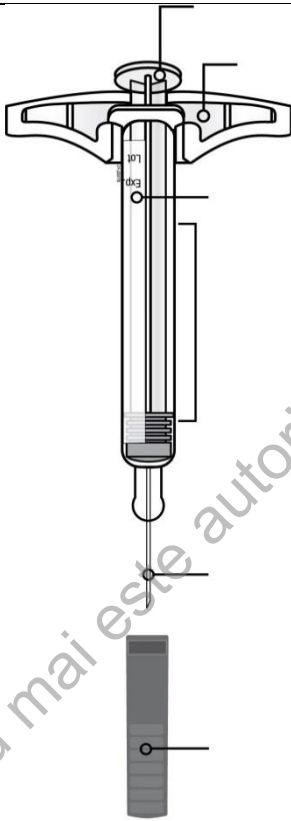
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Instrucțiuni de utilizare:
 SOLYMBIC seringă pre-umplută de unică utilizare
 Pentru administrare subcutanată

Prezentarea componentelor	
Înainte de utilizare	După utilizare
Tijă piston Suport pentru degete Eticheta și data de expirare Corpul seringii Medicament Capacul acului atașat 	Tijă piston după utilizare Suport pentru degete Eticheta și data de expirare Corpul seringii după utilizare Ac după utilizare Capacul acului detașat 
Important: Acul este în interior.	

Important

Înainte de a utiliza SOLYMBIC seringă pre-umplută, citiți aceste informații importante:

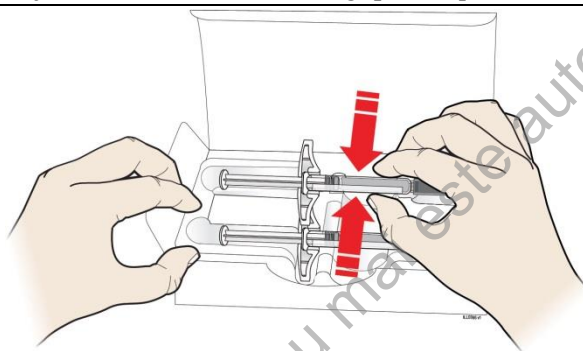
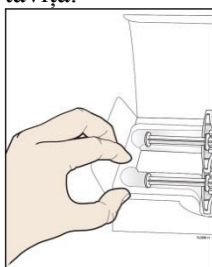
Utilizarea SOLYMBIC seringă pre-umplută

- Este important să nu încercați să administrați injecția decât după ce dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește ați primit instruire în acest sens.
- **Nu** utilizați SOLYMBIC seringă pre-umplută dacă a fost lovită prin cădere pe o suprafață dură. Este posibil ca oricare component al SOLYMBIC seringă pre-umplută să se fi deteriorat chiar dacă dumneavoastră nu observați fisura. Utilizați o seringă pre-umplută SOLYMBIC nouă.
- Protecția acului seringii pre-umplute SOLYMBIC este confecționată din cauciuc natural uscat, care conține latex. Spuneți cadrului medical care se ocupă de dumneavoastră dacă sunteți alergic la latex.

Etapa 1: Pregătire

A. Scoateți din ambalaj numărul necesar de seringi pre-umplute SOLYMBIC.

Apucați de corpul seringii pentru a scoate seringă din tăviță.



Prindeți de aici

Țineți degetul dumneavoastră sau degetul mare pe marginea tăviței pentru a o fixa în timp ce îndepărtați seringă.

Puneți înapoi în frigider seringile rămase nefolosite, în ambalajul original.

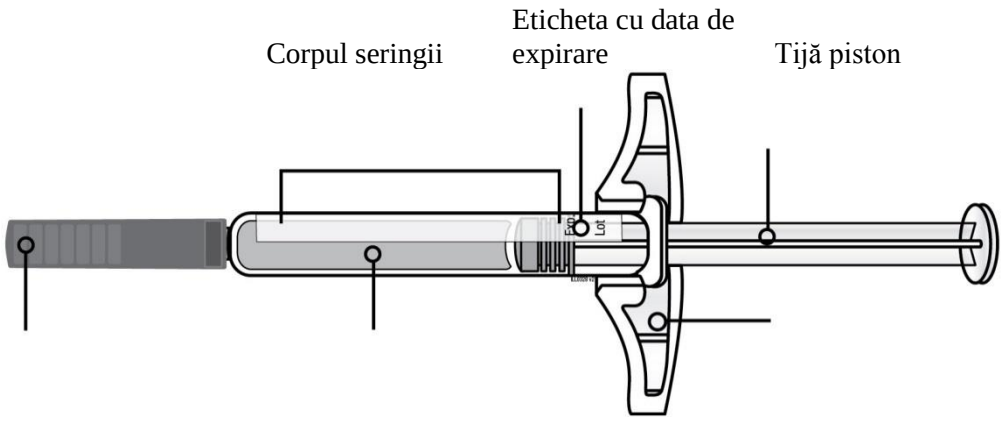
Din motive de siguranță:

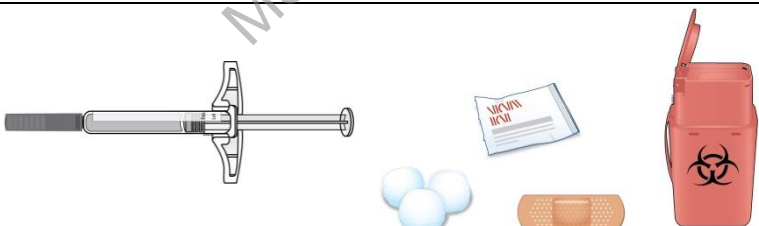
- **Nu** prindeți de tija pistonului.
- **Nu** prindeți de capacul de protecție a acului.
- **Nu** îndepărtați capacul de protecție a acului decât în momentul în care sunteți gata pentru injectare.
- **Nu** îndepărtați suportul pentru degete. Acesta este parte componentă a seringii.

Pentru ca injectarea să fie mai confortabilă, lăsați seringă la temperatura camerei pentru **15 până la 30** minute înainte de injectare.

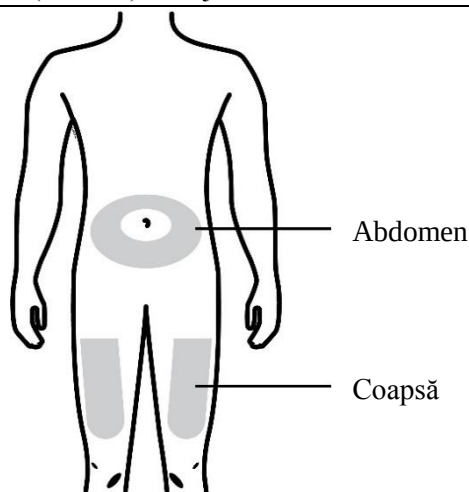
- **Nu** introduceți seringă înapoi în frigider odata ce a ajuns la temperatura camerei.
- **Nu** încercați să încălziți seringă prin utilizarea unei surse de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.
- **Nu** lăsați seringă la lumină solară directă.
- **Nu** agitați seringă.

Important: Întotdeauna țineți seringă pre-umplută de corpul seringii.

B.	Inspectați SOLYMBIC seringă pre-umplută.  Capac de protecție atașat Medicament Suport pentru degete Întotdeauna țineți seringă de corpul său. Asigurați-vă că medicamentul din seringă este limpede și de la incolor la ușor gălbui. ● Nu utilizați seringă pre-umplută dacă: - Medicamentul este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține flocoane sau particule. - Oricare din componente pare crăpată sau spartă. - Capacul pentru ac lipsește sau nu este atașat ferm - Data de expirare de pe etichetă este depășită. În toate aceste situații, utilizați o seringă nouă.
-----------	--

C.	Adunați toate materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecției(iilor). Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun. Așezați o seringă pre-umplută nouă, pe o suprafață de lucru curată, bine iluminată. Veți avea nevoie de aceste materiale suplimentare, care nu se găsesc în cutia de ambalaj a medicamentului : ● Tampoane cu alcool ● Tampon de vată sau tifon ● Plăsture ● Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite 
-----------	--

D. Pregătiți și dezinfectați locul (locurile) de injectare



Puteți utiliza:

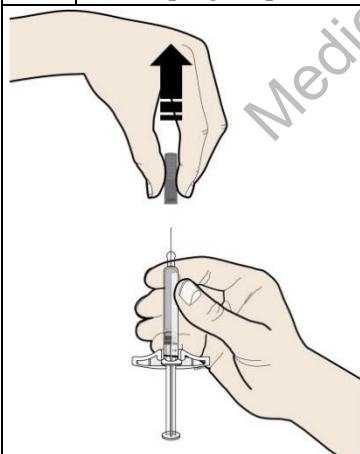
- Coapsa
- Abdomenul, cu excepția zonei de 5 cm din jurul ombilicului

Dezinfectați locul de administrare a injecției cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce.

- **NU** mai atingeți această zonă înainte de injectare.
- Dacă doriți să utilizați același loc de injectare, asigurați-vă că nu injectați în același punct de la locul de injectare, pe care l-ați utilizat la injectarea anterioară.
 - **Nu** injectați în zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață sau unde este întărită. Evitați injectarea în zonele cu cicatrice sau vergeturi.
- Dacă aveți psoriasis, trebuie să evitați injectarea direct în zonele cu plăci sau leziuni reliefate, îngroșate, cu roșeață sau cu cruste.

Etapa 2: Pregătire

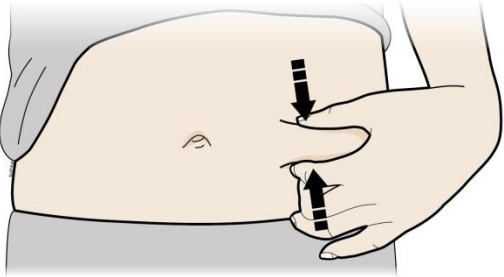
E. Trageți de capacul de protecție a acului dintr-o mișcare, în direcția opusă corpului, atunci când sunteți pregătit pentru injectare.



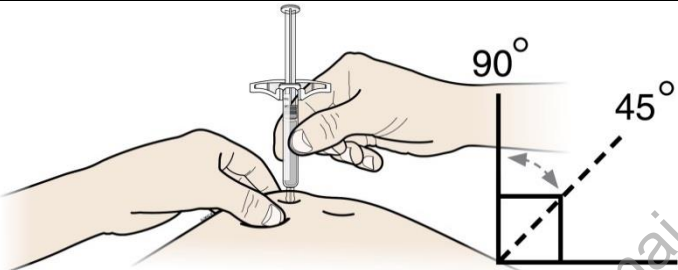
Este normal să se vadă o picătură de lichid la vârful acului.

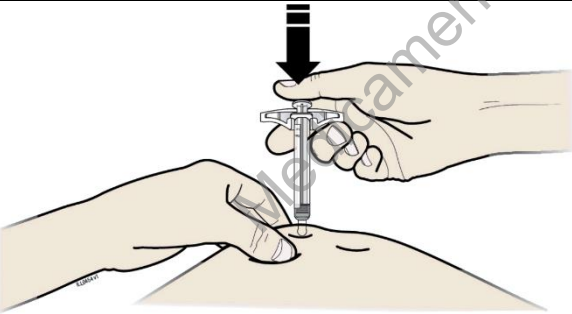
- **Nu** răsuciți sau îndoiți capacul de protecție a acului.
- **Nu** așezați capacul de protecție a acului, înapoi la seringă.
- **Nu** îndepărtați capacul de protecție a acului decât atunci când sunteți pregătit pentru injectare.

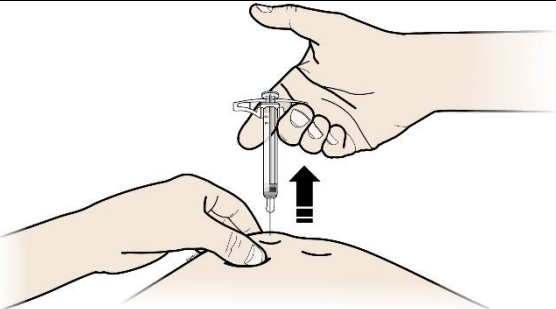
Important: Capacul de protecție a acului trebuie eliminat în containerul furnizat pentru colectarea obiectelor ascuțite.

F.	Prindeți între degete locul de injectare pentru a crea o suprafață fermă.
 Prindeți ferm pielea între degetul mare și celelalte degete, pentru a forma un pli cu lățimea de aproximativ 5 centimetri. Important: Mențineți pliul format în timp ce injectați mediamentul.	

Etapa 3: Injectarea

G.	Mențineți pliul de piele format. Cu capacul de protecție a acului îndepărtat, introduceți seringă în piele la un unghi între 45 până la 90 de grade.
 Nu așezați degetul pe tija pistonului în timp ce introduceți acul.	

H.	Folosind o presiune lentă și constantă, împingeți tija pistonului până la capăt, până ce acesta nu mai înaintază.
	

I.	Când ați terminat de administrat, eliberați degetul mare, și ridicați cu o mișcare ușoară seringă de pe pielea dumneavoastră.
	

Etapa 4: Finalizare

J. Aruncați seringă utilizată și capacul de protecție a acului.



- **Nu** reutilizați seringă folosită.
- **Nu** utilizați cantitatea de medicament rămasă în seringă folosită.
- Introduceți seringă SOLYMBIC utilizată în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare. **Nu** aruncați (eliminați) seringă pe calea reziduurilor menajere.
- Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul despre cum să aruncați în mod corespunzător acest dispozitiv. Este posibil să existe reglementări locale în acest sens.
- **Nu** reciclați seringă sau recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite; nu le aruncați pe calea reziduurilor menajere.

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

K. Examinați locul de administrare a injecției.

Dacă vedeți sânge, țineți apăsător un tampon de vată sau o compresă de tifon la locul injectării. **Nu** frecați locul de administrare al injecției. Aplicați un plasture dacă este necesar.

Prospect: Informații pentru pacient

SOLYMBIC 40 mg soluție injectabilă în pen pre-umplut adalimumab

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card de avertizare al Pacientului care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza SOLYMBIC și în timpul tratamentului cu SOLYMBIC. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de avertizare al pacientului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nementionată în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este SOLYMBIC și pentru ce se utilizează

SOLYMBIC conține substanța activă adalimumab, un medicament imunosupresiv selectiv.

SOLYMBIC este destinat tratamentului poliartritei reumatoide, artritei asociată entezitei la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, spondilitei anchilozante, spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artritei psoriazice, psoriazisului, hidrosadenitei supurative, psoriazisului la copii și adolescenți (pacienți cu greutatea fie între 23 și 28 kg, sau de 47 kg și peste această greutate), bolii Crohn la pacienți adulți și copii, colitei ulcerative și uveitei non-infecțioase care afectează partea din spate a ochilor. Este un medicament care diminuează procesul de inflamație caracteristic acestor boli. Substanța activă, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman produs pe celule de cultură. Anticorpul monoclonal sunt proteine care recunosc și se leagă de alte proteine specifice.

Adalimumab se leagă de o proteină specifică (factorul de necroză tumorală sau TNF α), prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii cum sunt poliartrita reumatoidă, artrita asociată entezitei, spondilita anchilozantă, spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrita psoriazică, psoriazisul, hidrosadenita supurativă, boala Crohn, colita ulcerativă și uveita non-infecțioasă care afectează partea din spate a ochilor.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

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

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

SOLYMBIC încetinește deteriorarea cartilajului și a osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

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

Artrită asociată entezitei

Artrita asociată entezitei este o boală inflamatorie a articulațiilor.

SOLYMBIC se utilizează pentru tratamentul artritei asociate entezitei la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra SOLYMBIC în vederea tratării artritei asociate entezitei.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

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

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

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

SOLYMBIC se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. SOLYMBIC încetinește deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulți și copii

Psoriazisul în plăci este o afecțiune a pielii care determină zone de piele roșie, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta, de asemenea, unghiile, care pot deveni fărâmicioase, se pot îngroșa și ridica de pe patul unghial, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celule ale pielii.

SOLYMBIC se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. SOLYMBIC se utilizează și pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă fie între 23 și 28 kg, fie de 47 kg sau peste această greutate, la care tratamentul local și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie nu sunt recomandate.

Hidrosadenită supurativă

Hidrosadenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie cronică și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (umflături) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi zona de sub săni, axilele, fața internă a coapselor, zona inghinală și fesele. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

SOLYMBIC se utilizează pentru tratamentul hidrosadenitei supurative la adulți. SOLYMBIC poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

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

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

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

Uveită non-infecțioasă care afectează partea din spate a ochilor

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. SOLYMBIC se utilizează la adulți pentru tratamentul uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului. Această inflamație determină o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). SOLYMBIC acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați SOLYMBIC

Nu utilizați SOLYMBIC:

- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi “Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, răni, senzație de oboseală, probleme dentare.
- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați SOLYMBIC:

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

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați SOLYMBIC. Dacă nu sunteți sigur, vă rugăm să-l contactați pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu SOLYMBIC. Acest risc poate crește dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, răni, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu SOLYMBIC.
- 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 SOLYMBIC. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe Cardul dumneavoastră de avertizare al pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. SOLYMBIC poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viața în pericol.
- Dacă aveți mai mult de 65 ani puteți fi mai susceptibil la infecții în timp ce utilizați SOLYMBIC. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu SOLYMBIC. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, senzație de oboseală sau probleme dentare.
- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu SOLYMBIC. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu SOLYMBIC.
- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu SOLYMBIC sau să continuați să fiți tratat cu SOLYMBIC. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.
- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu SOLYMBIC. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Înaintea începerii tratamentului cu SOLYMBIC, se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să fie vaccinați la zi, în concordanță cu ghidurile în vigoare privind imunizarea. Dacă

ați utilizat SOLYMBIC pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății că ați utilizat SOLYMBIC în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când trebuie vaccinat copilul dumneavoastră.

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu SOLYMBIC, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.
- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu adalimumab sau cu alți blocanți ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai gravă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un tip de cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un tip de cancer care afectează sângele și măduva osoasă). Dacă utilizați SOLYMBIC poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific 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 SOLYMBIC. În plus, au fost observate cazuri de cancere de piele altele decât melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Protecția acului seringii pre-umplute este confecționată din cauciuc natural (un derivat de latex) care poate cauza reacții alergice.

Pentru a crește gradul de trasabilitate a acestui medicament, medicul dumneavoastră sau farmacistul trebuie să înregistreze denumirea comercială și numărul seriei de fabricație ale medicamentului care v-a fost eliberat în fișa dumneavoastră de pacient. Și dumneavoastră vă puteți nota aceste informații în cazul în care v-ar fi solicitate în viitor.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze SOLYMBIC.
- Nu utilizați penul pre-umplut de 40 mg dacă dozele recomandate sunt altele decât 40 mg.

SOLYMBIC împreună cu alte medicamente

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

SOLYMBIC se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază

de aur), steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luați SOLYMBIC împreună cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcină și alăptare

Efectele SOLYMBIC la femeile gravide nu sunt cunoscute și, de aceea, utilizarea SOLYMBIC la femeile gravide nu este recomandată. Se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți măsuri de contracepție corespunzătoare în perioada în care luați SOLYMBIC și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu SOLYMBIC. Dacă rămâneți gravidă, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă SOLYMBIC trece sau nu în laptele matern.

Dacă alăptați, se recomandă să întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului cu SOLYMBIC și pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu SOLYMBIC. Dacă ați utilizat SOLYMBIC 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 și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea SOLYMBIC în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații vedeți capitolul despre vaccinuri).

Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau planificați să rămâneți gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

SOLYMBIC conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,8 ml, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

3. Cum să utilizați SOLYMBIC

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

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

SOLYMBIC se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați SOLYMBIC. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, SOLYMBIC poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu SOLYMBIC, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg săptămânal.

Copii cu artrită asociată entezitei

Doza recomandată de SOLYMBIC pentru pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta între 6 și 17 ani este calculată în funcție de înălțimea și greutatea copilului. Medicul copilului dumneavoastră vă va spune doza corectă care trebuie utilizată.

Adulți cu psoriazis

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului, este o doză inițială de 80 mg urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu SOLYMBIC cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal.

Copii sau adolescenți cu psoriazis în plăci

Doza de SOLYMBIC recomandată pentru pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta între 4 și 17 ani este în funcție de greutatea copilului dumneavoastră. SOLYMBIC trebuie utilizată numai la pacienții cu greutatea fie de la 23 kg la 28 kg, fie de 47 de kg și peste această greutate. Medicul copilului dumneavoastră vă va spune doza corectă care trebuie utilizată.

Adulți cu hidrosadenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidrosadenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg inițial urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 40 mg săptămânal.

Copii sau adolescenți cu boală Crohn

Copii sau adolescenți cu greutatea mai mică de 40 kg:

Doza recomandată este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră va poate prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza recomandată este de 20 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Nu utilizați penul pre-umplut de 40 mg pentru administrarea dozei de 20 mg la copii și adolescenți cu boală Crohn și greutatea mai mică de 40 kg. Soluția de 20 mg seringă pre-umplută poate fi utilizată pentru doza de 20 mg.

Copii sau adolescenți cu greutatea de 40 kg sau mai mult:

Doza recomandată este de 80 mg inițial urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, timp de 2 zile consecutiv), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 40 mg în fiecare săptămână.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de SOLYMBIC este 160 mg inițial (doza poate fi administrată sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau de două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmate de 80 mg două săptămâni mai târziu, și după aceea 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza recomandată pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați SOLYMBIC atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

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

Mod și cale de administrare

SOLYMBIC se administrează prin injecție sub piele (injecție subcutanată).

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din SOLYMBIC

Dacă vă administrați accidental SOLYMBIC mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, trebuie să anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult. Purați mereu la dumneavoastră cutia exterioară a acestui medicament, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați SOLYMBIC

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

Dacă opriți utilizarea SOLYMBIC

Decizia de a opri utilizarea SOLYMBIC trebuie să o discutați cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- Erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- Umflare a feței, a mâinilor, a picioarelor;
- Dificultăți la respirație, la înghițire;
- Dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflare a picioarelor.

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

- Semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- Tuse;
- Furnicături;
- Amorteală;
- Vedere dublă;
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;
- O inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

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

Reacții adverse foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

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

Reacții adverse frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții cu ciuperci;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer de piele;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;

- migrenă;
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri joase de spate și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij;
- senzație că inima bate repede;
- hipertensiune arterială;
- roșeață;
- hematom;
- 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;
- vânățai;
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- rupere a unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- apariție de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări ale rinichilor;
- dureri în piept;
- edem;
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânățăilor;
- tulburări ale vindecării.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100):

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție a intestinului gros);
- cancer;
- cancer care afectează sistemul limfatic;
- melanom;
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamație a vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie;
- accident vascular cerebral;
- vedere dublă;
- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtare a respirației sau umflare a gleznelor;
- infarct miocardic;

- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag pe venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtare a respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale veziculei biliare, pietre în vezicula biliară;
- ficat gras;
- transpirații nocturne;
- cicatrice;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamație a pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperi ale somnului;
- impotență;
- inflamații.

Raecții adverse rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

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

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

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

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

Reacții adverse foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

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

Reacții adverse frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

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

Reacții adverse rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- scădere a numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

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

- insuficiență hepatică.

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează SOLYMBIC

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

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

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Un pen pre-umplut SOLYMBIC poate fi păstrat la temperaturi până la un maximum de 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Penul pre-umplut trebuie protejat față de lumină, și trebuie aruncat dacă nu se utilizează în acest interval de 14 zile.

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 SOLYMBIC

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare pen pre-umplut conține adalimumab 40 mg în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată SOLYMBIC și conținutul ambalajului

SOLYMBIC este o soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Fiecare ambalaj conține 1, 2, 4 sau 6 penuri SureClick pre-umplute de unică utilizare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olanda

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

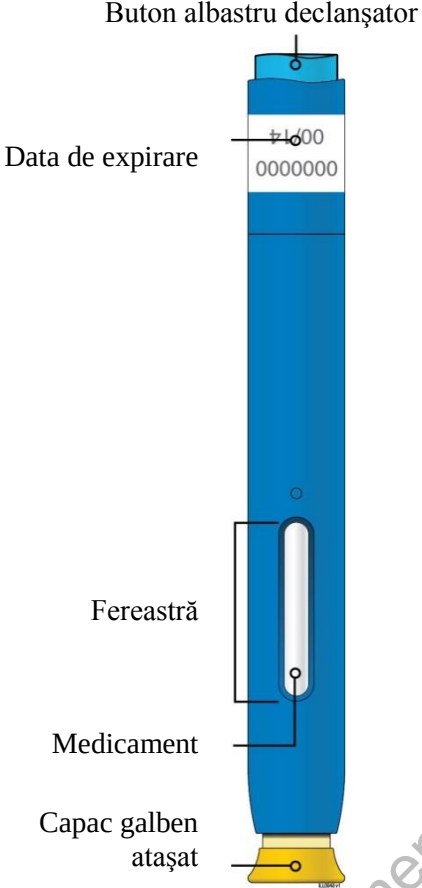
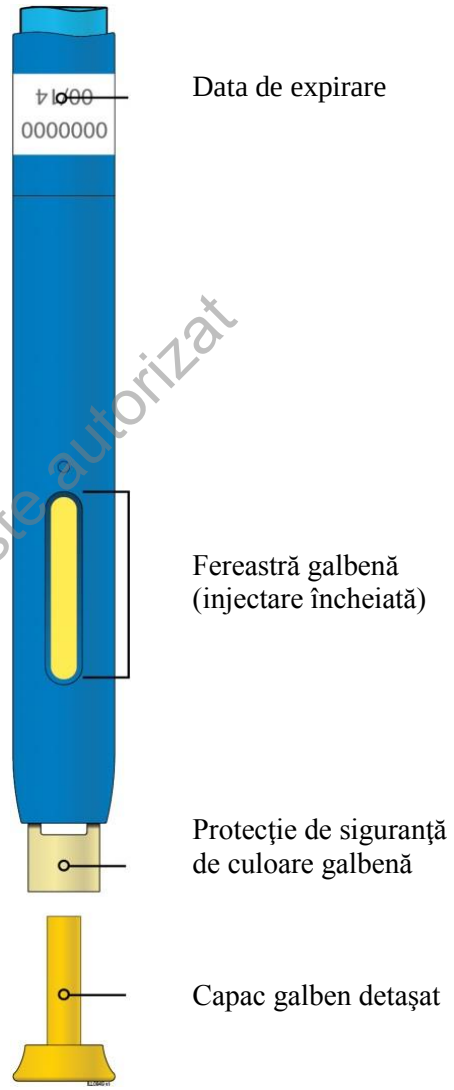
Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Instrucțiuni de utilizare:
 SOLYMBIC pen pre-umplut SureClick de unică utilizare
 Pentru administrare subcutanată

Prezentarea componentelor

Înainte de utilizare	După utilizare
Buton albastru declanșator Data de expirare  Fereastră Medicament Capac galben atașat	Data de expirare  Fereastră galbenă (injectare încheiată) Protecție de siguranță de culoare galbenă Capac galben detașat
Important: Acul este în interior	

Important

Înainte de a utiliza penul pre-umplut SOLYMBIC, citiți aceste informații importante:

Utilizarea SOLYMBIC pen pre-umplut

- Este important să nu încercați să administrați injecția decât după ce dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește ați primit instruire în acest sens.
- **Nu** utilizați SOLYMBIC pen pre-umplut dacă a fost lovit prin cădere pe o suprafață dură. Părți ale SOLYMBIC pen pre-umplut pot fi sparte chiar dacă dumneavoastră nu puteți vedea fisura. Utilizați un pen preumplut SOLYMBIC nou.
- Protecția acului penului pre-umplut SOLYMBIC este confecționată din cauciuc natural uscat, care conține latex. Spuneți cadrului medical care se ocupă de dumneavoastră dacă sunteți alergic la latex.

Etapa 1: Pregătire

A. Scoateți din ambalaj un stilou pre-umplut SOLYMBIC.

Scoateți cu atenție stiloul pre-umplut din cutie cu o mișcare fermă.

Puneți cutia de ambalaj originală cu stilourile neutilizate înapoi în frigider.

Pentru ca injectarea să fie mai confortabilă, lăsați penul pre-umplut la temperatura camerei pentru **15 – până la 30** de minute înainte de injectare.

- **Nu** introduceți penul pre-umplut înapoi în frigider după ce a ajuns la temperatura camerei.
- **Nu** încercați să încălziți penul pre-umplut folosind o sursă de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.
- **Nu** agitați penul pre-umplut.
- **Nu** detașați deocamdată capacul de culoare galbenă de pe penul pre-umplut.

B. Inspectați SOLYMBIC pen pre-umplut.



Asigurați-vă că medicamentul vizibil prin fereastră este limpede și de la incolor la ușor gălbui.

- **Nu** utilizați penul pre-umplut dacă:
 - Medicamentul este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține flocoane sau particule.
 - Oricare din componente apare crăpată sau spartă.
 - Penul pre-umplut a fost lovit prin cădere pe o suprafață dură.
 - Capacul de culoare galbenă lipsește sau nu este atașat ferm.
 - Data de expirare de pe etichetă este depășită.

În toate aceste situații, utilizați un pen pre-umplut nou.

C.	Adunați toate materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecției.
-----------	---

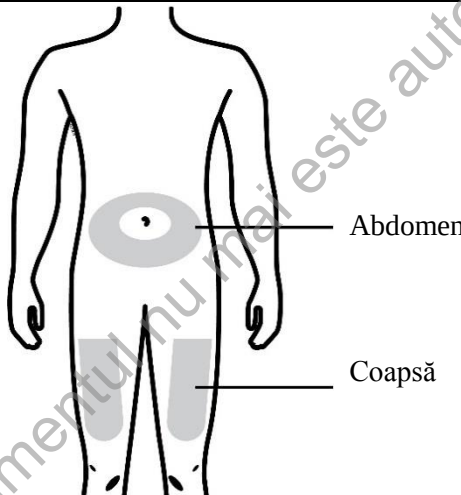
Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
Așezați un pen pre-umplut nou pe o suprafață de lucru curată, bine iluminată.

Veți avea nevoie de aceste materiale suplimentare, care nu se găsesc în cutia de ambalaj a medicamentului:

- Tampoane cu alcool
- Tampon de vată sau compresă din tifon
- Plasture
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite



D.	Pregătiți și dezinfectați locul (locurile) de injectare.
-----------	--



Abdomen

Coapsă

Puteți utiliza:

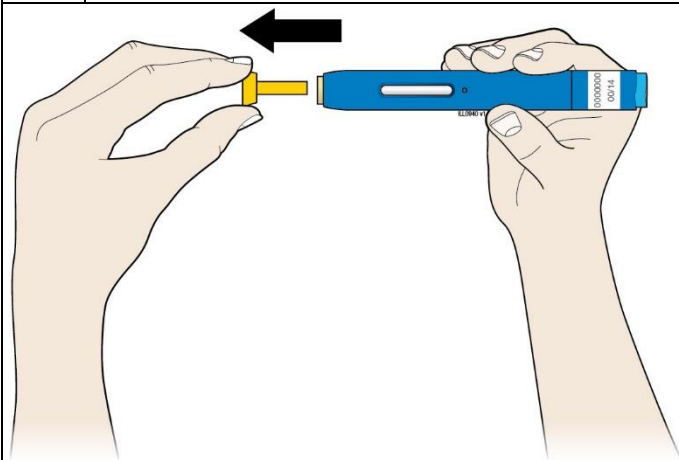
- Coapsa
- Abdomenul, cu excepția zonei de 5 centimetri din jurul ombilicului

Dezinfectați locul de administrare a injecției cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce.

- **Nu** mai atingeți această zonă înainte de injectare.
- Dacă doriți să utilizați același loc de injectare, asigurați-vă că nu injectați în același punct de la locul de injectare, pe care l-ați utilizat la injectarea anterioară.
 - **Nu** injectați în zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață sau unde este întărită. Evitați injectarea în zonele cu cicatrice sau vergeturi.
- Dacă aveți psoriasis, trebuie să evitați injectarea direct în zonele cu plăci sau leziuni reliefate, îngroșate, cu roșeață sau cu cruste.

Etapa 2: Pregătire

- E.** Trageți de capacul de culoare galbenă dintr-o mișcare, atunci când sunteți pregătit pentru injectare.

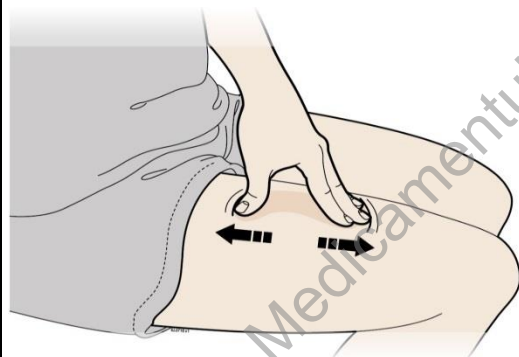


Este normal să se vadă o picătură de lichid la vârful acului sau în capătul protecției de siguranță de culoare galbenă.

- **Nu** răsuciți sau îndoiți capacul de culoare galbenă.
- **Nu** așezați capacul de culoare galbenă, înapoi pe penul pre-umplut.
- **Nu** îndepărtați capacul de culoare galbenă de pe penul pre-umplut decât atunci când sunteți pregătit pentru injectare.

- F.** Întindeți sau prindeți între degete locul de injectare pentru a crea o suprafață fermă.

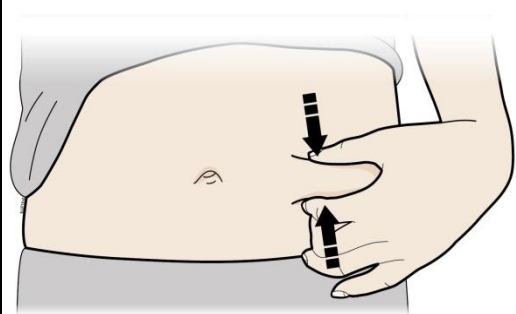
Metoda întinderii pielii



Întindeți bine pielea prin deplasarea în direcții opuse a degetului mare și a celorlalte degete, pentru a forma o zonă de aproximativ 5 centimetri.

SAU

Metoda prinderii între degete

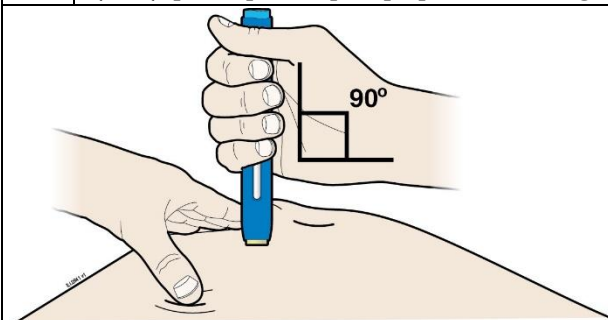


Prindeți ferm pielea între degetul mare și celelalte degete, pentru a forma un pliu cu suprafața de aproximativ 5 centimetri.

Important: Mențineți pielea întinsă sau prinsă între degete pe durata injectării.

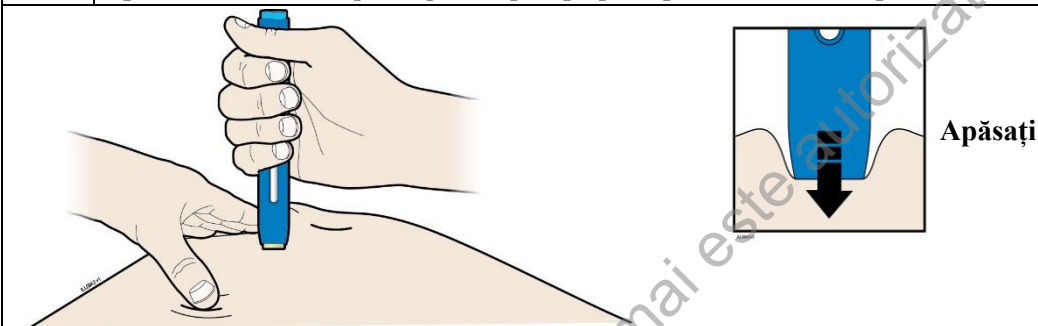
Etapa 3: Injectarea

- G.** Mențineți pielea întinsă sau prinsă între degete. După ce detașați capacul de culoare galbenă, **așezați** penul pre-umplut pe piele la un unghi de 90 de grade.



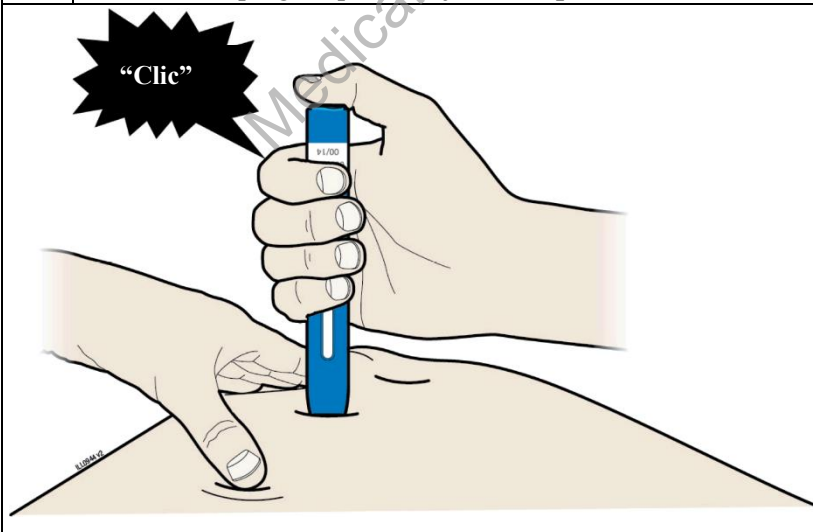
Important: Nu atingeți încă butonul albastru declanșator.

- H.** **Apăsați** cu fermitate penul pre-umplut pe piele până când nu mai poate înainta.

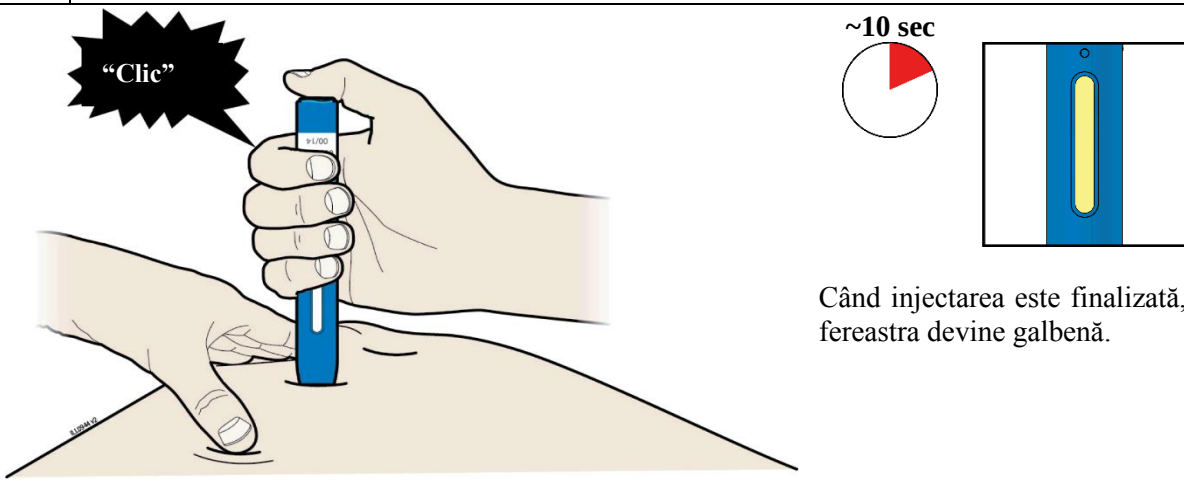


Important: Trebuie să apăsați penul până nu mai înaintează, însă nu atingeți butonul albastru declanșator decât atunci când sunteți pregătit pentru injectare.

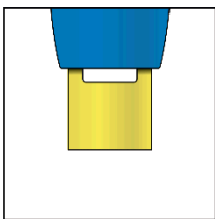
- I.** Când sunteți pregătit pentru injectare, **apăsați** butonul albastru declanșator.



J. Țineți **apăs**at dispozitivul pe piele. Injectarea ar putea dura aproximativ 10 secunde.



Când injectarea este finalizată, fereastra devine galbenă.



Observație: După ce îndepărtați penul pre-umplut de pe piele, acul va fi acoperit automat.

Important: Dacă atunci când îndepărtați penul pre-umplut de pe piele, fereastra nu a devenit galbenă sau dacă pare că injectarea continuă, aceasta înseamnă că nu ați primit doza completă. Luați imediat legătura telefonic cu medicul dumneavoastră.

Etapa 4: Finalizare

K. Aruncați penul pre-umplut utilizat și capacul de culoare galbenă.



- Introduceți penul pre-umplut utilizat într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare. **Nu** aruncați (eliminați) penul pre-umplut pe calea reziduurilor menajere.
- Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul despre cum să aruncați în mod corespunzător acest dispozitiv. Este posibil să existe reglementări locale în acest sens.
- **Nu** reutilizați penul pre-umplut.
- **Nu** reciclați penul pre-umplut sau recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite; nu le aruncați pe calea reziduurilor menajere.

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

L.	Examinați locul de administrare a injecției.
Dacă vedeți sânge, țineți apăsat un tampon de vată sau o compresă din tifon pe locul respectiv. Nu frecați locul de administrare a injecției. Aplicați un plastru dacă este necesar.	

Medicamentul nu mai este autorizat