

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amsparity 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Excipienți cu efect cunoscut

Amsparity 20 mg soluție injectabilă conține 0,08 mg polisorbit 80 în fiecare seringă preumplută doză unică de 0,4 ml, care este echivalent cu 0,2 mg/ml de polisorbit 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră până la maro foarte deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Artrită juvenilă idiopatică

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară

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

Artrita asociată entezitei

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

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Amsparity 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.

Boala Crohn la copii și adolescenți

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

Uveita la copii și adolescenți

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Amsparity trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Amsparity. Înainte de inițierea tratamentului cu Amsparity, 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 Amsparity trebuie să primească un card de reamintire pentru pacienți.

După o instruire adecvată privind tehnica de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Amsparity dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

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

Doze

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară la vârsta de la 2 ani

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

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

Greutate pacient	Doza
10 kg până la < 30 kg	20 mg o dată la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg o dată la două săptămâni

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrita asociată entezitei

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

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

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg o dată la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg o dată la două săptămâni

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

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

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

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

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

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boala Crohn la copii și adolescenți

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

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

Greutate pacient	Doza de inducție	Doza de menținere începând cu Săptămâna 4
< 40 kg	40 mg în Săptămâna 0 și 20 mg în Săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2	20 mg o dată la două săptămâni
≥ 40 kg	80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: 160 mg în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2	40 mg o dată la două săptămâni

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

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

Continuarea tratamentului trebuie evaluată atent 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.

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Uveita la copii și adolescenți

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

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

Tabelul 5. Doza de Amsparity la pacienți copii și adolescenți cu uveită

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg o dată la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg o dată la două săptămâni asociat cu metotrexat

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Mod de administrare

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

Amsparity este disponibil și cu alte concentrații și sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicații

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

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor severe. Alterarea funcției pulmonare poate 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 Amsparity. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Amsparity 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 Amsparity, 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 Amsparity trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Amsparity 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 Amsparity 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 invazive, parazitare, virale sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioza, legioneloză 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.

Tuberculoza

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

Înainte de inițierea tratamentului cu Amsparity, 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 (adică 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 reamintire pentru pacienți. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

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

Alte infecții oportuniste

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

Trebuie suspectată o infecție micotică invazivă în cazul pacienților care prezintă semne și simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpirații, tuse, dispnee și/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Amsparity. 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 a avut loc la pacienții cărora li se administrează antagoniști TNF, inclusiv adalimumab și care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu, antigen de suprafață pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Amsparity, pacienții trebuie testați din punctul de vedere al 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 Amsparity trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și timp de câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști TNF. Administrarea Amsparity 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 Amsparity 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 Amsparity. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și în mod regulat, în timpul tratamentului cu Amsparity, 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 Amsparity trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab, nu s-au evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de

imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK, efectoare, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

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

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și tineri (cu vârsta de până la 22 de ani) tratați cu antagoniști TNF (tratament inițiat la vârsta ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariției afecțiunilor maligne la 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 bolii intestinale inflamatorii. Trebuie luat în considerare cu atenție riscul potențial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu adalimumab. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Amsparity (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 adalimumab la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

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

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

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

Reacții hematologice

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

Vaccinări

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

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

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

Insuficiență cardiacă congestivă

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

Reacții autoimune

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

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții grave fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie.

Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra (vezi pct. 4.5).

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

Chirurgie

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

Ocluzie intestinală

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Vezi pct. vaccinări de mai sus.

Excipienți cu efect cunoscut

Polisorbat

Acest medicament conține polisorbat 80. Amsparity 20 mg soluție injectabilă conține 0,08 mg polisorbat 80 în fiecare seringă preumplută doză unică de 0,4 ml, care este echivalent cu 0,2 mg/ml de polisorbat 80. Polisorbatul 80 poate provoca reacții de hipersensibilitate.

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumab a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, precum și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumab a fost 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 adalimumabului (vezi pct. 5.1).

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

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

Sarcina

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

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Criteriul final principal a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Numărul de sarcini care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile tratate cu adalimumab cu PR și de 5/74 (6,8%) la cele cu PR netratate (1,31 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) și de 16/152 (10,5%) la femeile tratate cu adalimumab cu BC și 3/32 (9,4%) cele cu BC netratate (1,14 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% ÎI 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancer. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogenitate. 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 . În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

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

Adalimumab poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de Amsparity 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 juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei), precum și pacienți cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6089 pacienți care au primit adalimumab și 3801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul 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 injectării (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee și durere musculoscheletică.

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniștii TNF, cum este adalimumab, afectează sistemul imunitar și utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecțiilor și a cancerului. De asemenea, la utilizarea adalimumab s-au raportat infecții amenințătoare de viață sau letale (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea VHB și afecțiuni maligne diverse (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

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

Copii și adolescenți

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

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

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

Tabelul 6. Reacții adverse

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepția melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puțin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie ¹
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹ , carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) ¹ , Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie, (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	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	Hipopotasemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral ¹ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate 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	Embolie pulmonară ¹ , pneumonie interstițială, boală pulmonară obstructivă cronică, pneumopatie, revărsat pleural ¹
	Rare	Fibroză pulmonară ¹ ,
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greață și vărsături

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	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 reactivarea hepatitei B ¹ Hepatită autoimună ¹
	Necunoscută	Insuficiență hepatică ¹
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) ¹ , urticarie, vânătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclație, hiperhidroză, alopecie ¹ , prurit

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem multiform ¹ , sindrom Stevens-Johnson ¹ , angioedem ¹ , vasculită cutanată ¹ , reacția cutanată de tip lichenoid ¹
	Necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei ¹
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului ¹
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Tulburări de erecție
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, pirexie ¹
	Mai puțin frecvente	Inflamație

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Investigații diagnostice*	Frecvente	Tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de trombotoplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate ²
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Tulburări ale vindecării

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

** inclusiv studii deschise extinse

¹ inclusiv datele din raportările spontane

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

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

Infecții

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

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

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacient. 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-pacient. 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-pacient. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu uveită, la un număr de 60 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 58,4 ani-pacient nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulți cu adalimumab, cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită s-au observat afecțiuni maligne, altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip non-melanom, în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani-pacient dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacient dintre 3444 pacienți din grupul de control (durata medie de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului de control). Proporția de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0-13,0) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%) și de 3,2 (1,3-7,6) per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului de control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții grupului de control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1-4,5) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții grupului de 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-pacient de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancer cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacient. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip non-melanom observată este de aproximativ 9,6 per 1000 de ani-pacient și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 de ani-pacient.

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 spontan o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 de ani pacient. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip non-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 ani-pacient de tratament (vezi pct. 4.4).

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

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de 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 asemănător lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Niciun pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepatobiliare

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 la 1,6% dintre pacienții din grupul de control.

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

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

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea și siguranța a două scheme de tratament de întreținere ajustate în funcție de greutate care au urmat tratamentului de inducție ajustat în funcție de greutate, pe o perioadă de până la 52 de săptămâni, s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN la 2,6% (5/192) dintre pacienți 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 clinice controlate cu adalimumab (doze inițiale de 80 mg în Săptămâna 0, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni, începând cu Săptămâna 1) la pacienți adulți cu uveită cu o durată de 80 săptămâni cu o expunere mediană de 166,5 zile la tratamentul cu adalimumab și respectiv 105,0 zile la pacienții din grupul de control, 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 de control.

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

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (vezi detaliile de mai jos):

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de acțiune

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

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un 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 viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienții tratați cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți cu poliartrită reumatoidă

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru artrita 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 de 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 de adalimumab sau placebo, o dată la 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 subcutanat au fost administrate fie o dată la două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis niciun alt medicament antireumatic 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 doze 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, o dată la două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg/MTX o dată la două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 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 antireumactice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fi fost menținut pe o perioadă de minimum 28 zile. Aceste tratamente au constatat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo o dată la două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

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

Criteriul final principal al studiilor PR I, II și III și criteriul final secundar al studiului PR IV a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în Săptămâna 24 sau 26. Criteriul final principal 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 criteriu final principal suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea

progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut drept criteriu final principal și modificarea calității vieții.

Răspuns ACR

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

Tabelul 7. Răspunsuri ACR în cadrul studiilor controlate cu placebo (procent pacienți)

Răspunsul	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 o dată la 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 CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni.

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

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu adalimumab plus 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 unor răspunsuri

ACR mai rapide și semnificativ mai mari decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în Săptămâna 104 (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8. Răspunsuri ACR în cadrul studiului PR V (procent din pacienți)

Răspunsul	MTX n = 25 7	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MT X n = 268	Valoarea p ^a	Valoarea p ^b	Valoarea 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 la adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6%) au avut răspunsuri ACR 20; 127 pacienți (74,7%) au avut răspunsuri ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspunsuri ACR 70.

În Săptămâna 52, 42,9% din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisie clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6% din pacienții 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 remisii a bolii la pacienții cu diagnostic recent de poliartrită reumatoidă moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau adalimumab în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p=0,447$). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial la adalimumab în monoterapie sau la tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

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

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

nu au demonstrat o evoluție a distrugerii structurale față de momentul inițial, exprimată ca modificare de 0,5 sau mai puțin a scorului SSTm.

Tabelul 9. Modificări radiografice medii pe durata a 12 luni în cadrul studiului PR III

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

^a Metotrexat

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

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10. Modificări medii radiografice în Săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX n = 257 (95% interval de încredere)	Adalimumab n = 274 (95% interval de încredere)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% interval de încredere)	Valoare a p^a	Valoare a p^b	Valoare a 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 modificat $\leq 0,5$) 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 la metotrexat în monoterapie, la adalimumab în monoterapie și respectiv la 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 funcția motorie

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire – HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un criteriu final principal prespecificat în

Săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumab în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativă statistic, a indicelui de dizabilitate HAQ față de momentul inițial, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul PR III în Săptămâna 52. Rezultatele SF 36 (Short Form Health Survey – Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumab din cele patru studii susțin rezultatele anunțate anterior cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice (ECF) precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la două 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 SF 36 au prezentat o ameliorare mai mare ($p < 0,001$) în tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat și adalimumab în monoterapie în Săptămâna 52, îmbunătățire care s-a menținut până în Săptămâna 104. La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă a studiului, îmbunătățirea funcției motorii a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Psoriazis în plăci la adulți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost studiate la pacienți adulți cu psoriazis în plăci cronic ($\geq 10\%$ acoperire SC și PASI ≥ 12 sau ≥ 10) care au fost eligibili pentru tratamentul sistemic sau fototerapie în studii randomizate, dublu-orb. 73% dintre pacienții înrolați în Studiile I și II pentru psoriazis au primit 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 au fost eligibili pentru un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (Studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I referitor la psoriazis (REVEAL) a evaluat 1212 pacienți în cursul a trei perioade de tratament. În perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 80 mg urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând la o săptămână de la doza inițială. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au obținut cel puțin un răspuns PASI 75 (îmbunătățire a scorului PASI de cel puțin 75% comparativ cu momentul inițial) au intrat în perioada B și au primit deschis 40 mg adalimumab o dată la două săptămâni. Pacienții care au menținut răspunsul $\geq$ PASI 75 în Săptămâna 33 și au fost inițial randomizați la tratament activ în perioada A au fost re-randomizați în perioada C pentru a primi 40 mg adalimumab o dată la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. În cadrul tuturor grupurilor de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 18,9 și PGA la momentul inițial a variat de la „moderat” (53% dintre subiecții incluși) la „sever” (41%) la „foarte sever” (6%).

Studiul II (CHAMPION) referitor la psoriazis 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 o dată la două săptămâni (la o săptămână după doza inițială) timp de 16 săptămâni. Nu există date disponibile care să compare adalimumab și MTX pentru mai mult de 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au primit MTX și au obținut un răspuns $\geq$ PASI 50 în Săptămâna 8 și/sau 12 nu au primit creșteri suplimentare ale dozei. În cadrul tuturor grupurilor de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 19,7 și scorul PGA la momentul inițial a variat de la „ușor” ($< 1\%$) la „moderat” (48%) la „sever” (46%) la „foarte sever” (6%).

Pacienții care au participat la toate studiile de Fază 2 și Fază 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu de extensie, deschis, unde adalimumab a fost administrat pentru cel puțin încă 108 săptămâni.

În Studiile I și II pentru psoriazis, un criteriu final principal a fost procentul de pacienți care au obținut răspuns PASI 75 de la momentul inițial în Săptămâna 16 (vezi Tabelele 11 și 12).

Tabelul 11. Studiul I (REVEAL) Psoriazis – rezultate privind eficacitatea în Săptămâna 16

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

^a Procentul de pacienți ce au obținut răspuns PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie

^b p < 0,001, adalimumab versus placebo

Tabelul 12. Studiul II (CHAMPION) Psoriazis – rezultate privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: normal/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	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 referitor la psoriazis, 28% dintre pacienții care au avut răspuns PASI 75 și care au fost re-randomizați la placebo în Săptămâna 33 comparativ cu 5% care au continuat tratamentul cu adalimumab, p < 0,001, au manifestat „pierderea răspunsului adecvat” (scorul PASI după Săptămâna 33 și în sau înainte de Săptămâna 52 care a dus la un răspuns < PASI 50 raportat la momentul inițial, cu o creștere de minimum 6 puncte a scorului PASI raportat la Săptămâna 33). 38% (25/66) și 55% (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul adecvat după re-randomizare la placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extins deschis, au avut din nou răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de tratament reluat.

Un total de 233 de pacienți care au avut răspuns PASI 75 în Săptămâna 16 și Săptămâna 33 au primit tratament continuu cu adalimumab pentru 52 săptămâni în Studiul I referitor la psoriazis și au continuat tratamentul cu adalimumab în studiul de extensie, deschis. Ratele de răspuns PASI 75 și PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 74,7% și respectiv 59,0%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 160 săptămâni). Într-o analiză în care toți pacienții care au abandonat studiul din cauza reacțiilor adverse sau lipsei de eficacitate sau la care a fost necesară creșterea dozei au fost considerați non-responsivi, ratele de răspuns PASI 75 și PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 69,6% și respectiv, 55,7%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 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. Pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele de psoriazis au revenit în timp, cu un timp median de recidivă (declinul PGA la „moderat” sau mai rău) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți

nu a prezentat recidivă pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului. Un total de 76,5% (218/285) dintre pacienții care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „normal” 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 pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului). În timpul reluării tratamentului s-a observat un profil de siguranță similar cu cel de dinainte de întrerupere.

Au fost demonstrate prin DLQI (Indicele dermatologic privind calitatea vieții) îmbunătățiri semnificative în Săptămâna 16 față de momentul inițial, comparativ cu placebo (Studiul I și II) și cu MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătățirile în scorurile rezumate ale componentelor fizice și mentale din SF-36 au fost, de asemenea, semnificative comparativ cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4% (92/349) și 37,8% (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg o dată 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 referitor la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 72 pacienți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg adalimumab, urmată de 40 mg o dată la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo timp de 16 săptămâni. În Săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat adalimumab au obținut un răspuns PGA „normal” sau „aproape normal” pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6%, respectiv 4,3% [P = 0,014]).

În Studiul IV referitor la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg o dată la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo timp de 26 săptămâni, urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 13). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (SC ≥ 10% [60% dintre pacienți] și SC < 10% și ≥ 5% [40% dintre pacienți]).

Tabelul 13. Studiul IV referitor la psoriazis – rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 săptămâni

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

^a p < 0,001; adalimumab *versus* placebo

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

Boală Crohn la adulți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Indice de activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo. 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). În studiul BC I, 299 pacienți care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști TNF au fost randomizați în unul din patru grupuri de tratament; placebo în Săptămânile 0 și 2, 160 mg adalimumab în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2, 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2 și 40 mg în Săptămâna 0 și 20 mg în Săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienți care nu au mai 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, ori placebo în Săptămânile 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studii și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menținerea 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 la 40 mg o dată la două săptămâni, 40 mg săptămânal sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în Săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în Săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după Săptămâna 8.

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

Tabelul 14. Inducerea remisiei clinice și răspuns (procent din pacienți)

	Studiul BC I: pacienți care nu primiseră 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 inducție 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 cu antagoniști TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 15. 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 15. Menținerea remisiei clinice și a răspunsului (procent din pacienți)

	Placebo	Adalimumab 40 mg o dată 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 steroidi 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 steroidi 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 Dintre cei care primeau la momentul inițial corticosteroizi

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

117 din 276 pacienți din studiul BC I și 272 din 777 pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de cel puțin 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 scorului total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale inflamatorii privind semnele 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 Săptămânile 26 și 56 la pacienții din grupurile adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Uveită la adulți

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

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

program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 15.

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

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

Pacienții care au finalizat Studiile UV I și UV II au fost eligibili pentru înrolarea în extensia, ne-controlată, pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue administrarea medicației de studiu după Săptămâna 78, până când au avut acces la adalimumab.

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 16). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumab asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi Figura 1).

Tabelul 16. Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză Tratament	N	Eșec N (%)	Timp median până la eșec (luni)	RR ^a	ÎÎ 95% pentru RR ^a	Valoarea <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

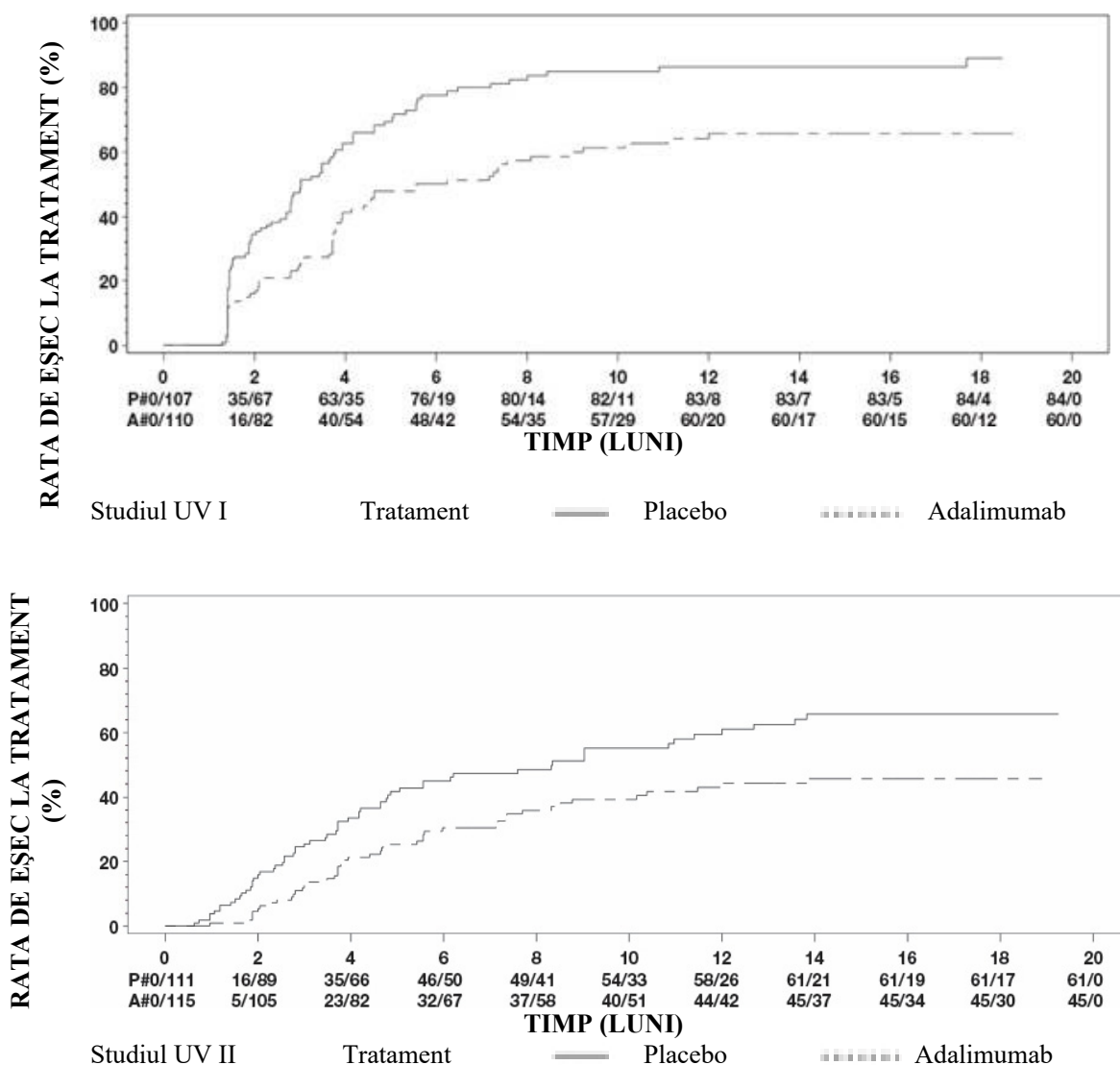
Notă: Eșecul la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV I) sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II) a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

^a RR (riscul relativ) pentru adalimumab comparativ cu placebo, din regresia proporțională a riscului, având ca factor tratamentul.

^b Valoare *P* bilaterală din testul de tip log rank.

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

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier rezumând timpul până la eșec la tratament în Săptămâna 6 sau după (studiul UV IA) sau în Săptămâna 2 sau după (studiul UV II)



Notă: P# = Placebo (număr al evenimentelor/număr de pacienți cu risc); A# = Adalimumab (număr al evenimentelor/număr de pacienți cu risc).

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

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

tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieții

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

Imunogenitate

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

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

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

AJIp I

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, pe grupuri paralele la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) și grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienții din grupul fără tratament concomitent cu MTX fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puțin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienții au primit doza nemodificată de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/zi sau maximum 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg, o dată la două săptămâni timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doza minimă, medie și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 17.

Tabelul 17. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

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

Pacienții care au avut răspuns ACR 30 pediatric în Săptămâna 16 au îndeplinit condițiile să fie randomizați în faza dublu-orb (DO) și au primit fie adalimumab 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg, fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 săptămâni suplimentare sau până la

reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutățirea cu $\geq 30\%$ de la momentul inițial a ≥ 3 din 6 criterii principale ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulații active și o îmbunătățire cu $> 30\%$ a cel mult 1 din 6 criterii. După 32 săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienții au îndeplinit condițiile să fie înrolați în faza deschisă extinsă.

Tabelul 18. Răspunsuri ACR 30 pediatrice în studiul AJI

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultatele eficacității				
Dublu-orb 32 săptămâni	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reactivarea bolii la sfârșitul celor 32 săptămâni ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Timp median până la reactivarea bolii	> 32 săptămâni	20 săptămâni	> 32 săptămâni	14 săptămâni

^a Răspunsuri ACR 30/50/70 pediatrice în Săptămâna 48 semnificativ mai mari față de cele ale pacienților din grupul placebo

^b p=0,015

^c p=0,031

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

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

AJIp II

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 și < 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienților li s-a administrat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maximum 20 mg o dată la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puțin 24 săptămâni. În timpul studiului majoritatea pacienților a utilizat concomitent metotrexat, și s-a raportat că mai puțini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

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

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei

moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maximum 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 maximum 40 mg o dată la două săptămâni subcutanat timp de încă 192 săptămâni. Obiectivul primar a fost modificarea procentuală de la Momentul inițial până în Săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulațiilor care au pierdut mobilitatea plus durere și/sau sensibilitate) care a fost realizată cu o scădere medie de -62,6% (modificare mediană procentuală - 88,9%) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 (modificare mediană procentuală - 50,0%) 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 pacienți (84%) din grupul adalimumab care au rămas în studiu. Deși nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienților au demonstrat o îmbunătățire clinică a obiectivelor secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații dureroase (NAD), numărul articulațiilor tumefiate (NAT), răspuns ACR 50 pediatric și răspuns ACR 70 pediatric.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumab a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat la 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un Scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau $> 20\%$ acoperire a suprafeței corporale (SC) sau $> 10\%$ acoperire SC cu leziuni foarte groase sau Indicele de severitate și extindere a psoriazisului (PASI) ≥ 20 sau PASI ≥ 10 cu acoperire 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 răspunsuri pozitive de eficacitate (de exemplu, PASI 75) decât cei randomizați la 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

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

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

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 și adolescenți (PCDAI) scor >30. Trebuia ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. Se putea ca pacienții 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 momentul respectiv, la tratamentul de întreținere cu doza redusă sau cu doza standard, cum sunt prezentate în Tabelul 20.

Tabelul 20. Tratament de întreținere

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

Rezultatele privind eficacitatea

Obiectivul primar al studiului a fost remisia clinică în Săptămâna 26, definită ca scorul PCDAI ≤ 10 .

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului PCDAI cu cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în Tabelul 21. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 22.

Tabelul 21. Studiul BC la copii și adolescenți – remisie clinică și răspuns PCDAI

	Doză standard 40/20 mg o dată la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg o dată 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 comparația între doza standard *versus* doza redusă.

Tabelul 22. Studiul BC la copii și adolescenți – întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisia fistulei

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

	Doză standard 40/20 mg o dată la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg o dată la două săptămâni	Valoare p¹
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ Valoarea p pentru comparația între doza standard *versus* doza redusă.

² Tratamentul cu medicamente imunosupresoare a putut fi întrerupt numai în sau după Săptămâna 26, 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 semnificative statistic și clinic față de valorile inițiale au fost, de asemenea, observate în ambele grupuri de tratament pentru parametrii de calitate a vieții (inclusiv IMPACT III).

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

Uveită la copii și adolescenți

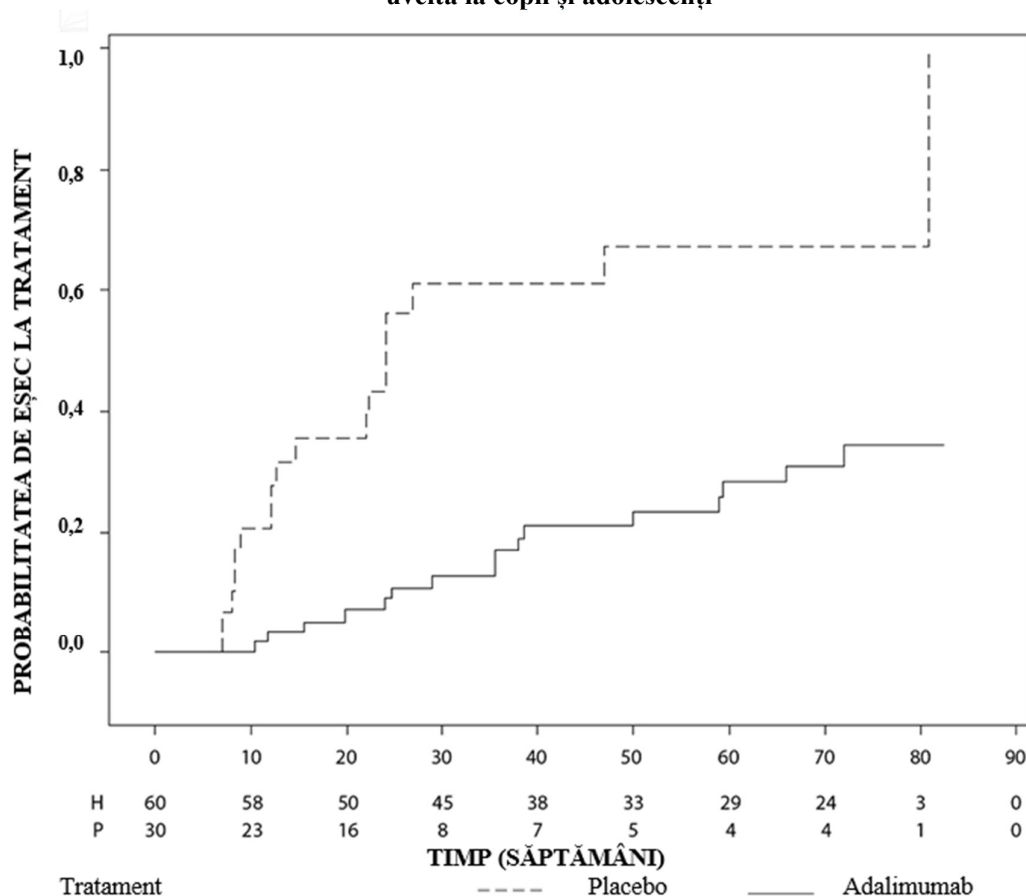
Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, la 90 pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu uveită anterioară noninfecțioasă activă asociată cu AJI care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12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

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

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament, comparativ cu placebo (vezi Figura 2, P < 0,0001 din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec la tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (RR = 0,25 [Î 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 2. Curbele Kaplan-Meier rezumând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii și adolescenți



Notă: P = placebo (număr pacienți cu risc); H = adalimumab (număr pacienți cu risc).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a 24 mg/m^2 (doza maximă de 40 mg) o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJI) care aveau vârsta între 4 și 17 ani, în starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie, (valori măsurate din Săptămâna 20 până în Săptămâna 48) de $5,6 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (CV 102%) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat și de $10,9 \pm 5,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (CV 47,7%) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienții cu AJI poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la < 4 ani sau de 4 ani și peste și greutatea < 15 kg, care au primit doza de adalimumab 24 mg/m^2 , în starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie, de $6 \pm 6,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (101% CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de $7,9 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m^2 (maximum 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, în starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie, (valori măsurate în Săptămâna 24) de $8,8 \pm 6,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de $11,8 \pm 4,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) o dată la două săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic, în starea de echilibru, concentrația minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie $\pm$ DS, de aproximativ $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (79% CV).

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 o dată la două săptămâni), fie la doza redusă (20/10 mg o dată la două săptămâni). Media ($\pm$ DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab înainte de următoarea doză 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 înainte de următoarea doză 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. Media concentrațiilor minime înainte de următoarea doză a fost menținută 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).

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

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

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

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

Adulți

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab au fost lente, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (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 o dată la două săptămâni, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă (PR), în starea de echilibru, concentrația minimă înainte de următoarea doză a fost, în medie, de aproximativ 5 $\mu\text{g/ml}$ (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de

8 până la 9 µg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). În starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg o dată la două săptămâni și săptămânal.

La pacienții adulți cu psoriazis, în starea de echilibru, concentrația serică minimă înainte de următoarea doză a fost, în medie, de 5 µg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații serice minime de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 µg/ml pe parcursul perioadei de inducție 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 serice minime de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml pe parcursul perioadei de inducție. S-a observat, la pacienții cu boală Crohn care au primit o doză de întreținere adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, că în starea de echilibru se obține o medie a concentrațiilor minime înainte de următoarea doză de aproximativ 7 µg/ml.

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

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacocinetică/farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg o dată la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg săptămânal (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, pacienți adolescenți cu HS și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC).

Eliminare

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

Insuficiență hepatică sau renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat monohidrat de L-histidină
Zaharoză
Edetat disodic dihidrat
L-metionină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela. A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Seringa preumplută Amsparity se poate păstra la temperaturi de până la maximum 30 °C pentru o perioadă de până la 30 zile. Seringa trebuie protejată de lumină și aruncată dacă nu se utilizează în perioada de 30 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Amsparity 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută de unică folosință (sticlă de tip I) cu un dop al pistonului (din cauciuc bromobutilic) și un ac cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Cutii cu:

- 2 seringi preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu 2 tampoane cu alcool, fiecare seringă preumplută este ambalată într-un blister.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU1/19/1415/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 Februarie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 septembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

07 ianuarie 2025 Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amsparity 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Excipienți cu efect cunoscut

Amsparity 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă conține 0,16 mg polisorbat 80 în fiecare seringă preumplută doză unică de 0,8 ml, care este echivalent cu 0,2 mg/ml de polisorbat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră până la maro foarte deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Artrită juvenilă idiopatică

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară

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

Artrita asociată entezitei

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

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Amsparity 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.

Hidradenita supurativă la adolescenți

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

Boală Crohn la copii și adolescenți

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

Colită ulcerativă la copii și adolescenți

Amsparity este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, moderată până la severă, la pacienții copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care prezintă intoleranță sau le sunt contraindicate aceste terapii..

Uveita la copii și adolescenți

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Amsparity trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Amsparity. Înainte de inițierea tratamentului cu Amsparity, 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 Amsparity trebuie să primească un card de reamintire pentru pacienți.

După o instruire adecvată privind tehnica de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Amsparity dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

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

Doze

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară la vârsta de la 2 ani

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

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

Greutate pacient	Doza
10 kg până la < 30 kg	20 mg o dată la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg o dată la două săptămâni

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrita asociată entezitei

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

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

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg o dată la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg o dată la două săptămâni

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

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

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

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

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

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

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

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu adalimumab la pacienții adolescenți cu HS.

Doza de adalimumab la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

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

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

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Amsparity. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Amsparity, 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 pe parcursul acestei perioade.

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boală Crohn la copii și adolescenți

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

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

Greutate pacient	Doza de inducție	Doza de menținere începând cu Săptămâna 4
< 40 kg	40 mg în Săptămâna 0 și 20 mg în Săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2	20 mg o dată la două săptămâni

Greutate pacient	Doza de inducție	Doza de menținere începând cu Săptămâna 4
≥ 40 kg	80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: 160 mg în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2	40 mg o dată la două săptămâni

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

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

Continuarea tratamentului trebuie evaluată atent 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.

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

Tabelul 5. Doza de Amsparity pentru pacienții copii și adolescenți cu colită ulcerativă

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

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

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în această perioadă.

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

Amsparity poate fi disponibil și în alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament

Uveita la copii și adolescenți

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

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

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

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg o dată la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg o dată la două săptămâni asociat cu metotrexat

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Mod de administrare

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

Amsparity este disponibil și cu alte concentrații și sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicații

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

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor severe. Alterarea funcției pulmonare poate 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 Amsparity. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Amsparity 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 Amsparity, 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 Amsparity trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Amsparity 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 Amsparity 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 invazive, parazitare, virale sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioza, legioneloză 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.

Tuberculoza

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

Înainte de inițierea tratamentului cu Amsparity, 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 (adică 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 reamintire pentru pacienți. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

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

Alte infecții oportuniste

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

Trebuie suspectată o infecție micotică invazivă în cazul pacienților care prezintă semne și simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpirații, tuse, dispnee și/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Amsparity. 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 a avut loc la pacienții cărora li se administrează administrat antagoniști TNF, inclusiv adalimumab și care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu, antigen de suprafață pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Amsparity, pacienții trebuie testați din punctul de vedere al 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 Amsparity trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și timp de câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști TNF. Administrarea Amsparity 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 Amsparity 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 Amsparity. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Amsparity, 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 Amsparity trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

În etapele de control ale 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 punerea pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști TNF. Există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, leucemiei și a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și tineri (cu vârsta de până la 22 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 bolii intestinale inflamatorii. Trebuie luat în considerare cu atenție riscul potențial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu adalimumab. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Amsparity (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 adalimumab la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

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

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

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

Reacții hematologice

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

Vaccinări

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

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

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

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. Amsparity trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Amsparity este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Amsparity trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacții autoimune

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

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

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

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

Chirurgie

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

Ocluzie intestinală

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Vezi pct. vaccinări de mai sus.

Excipienți cu efect cunoscut

Polisorbat

Acest medicament conține polisorbato 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă conține 0,16 mg polisorbato 80 în fiecare seringă preumplută doză unică de 0,8 ml, care este echivalent cu 0,2 mg/ml de polisorbato 80. Polisorbato 80 poate provoca reacții de hipersensibilitate.

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumab a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, precum și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumab a fost 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 adalimumabului (vezi pct. 5.1).

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

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

Sarcina

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

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Criteriul final principal a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Numărul de sarcini care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile tratate cu adalimumab cu PR și de 5/74 (6,8%) la cele cu PR netratate (1,31 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) și de 16/152 (10,5%) la femeile tratate cu adalimumab cu BC și 3/32 (9,4%) cele cu BC netratate (1,14 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% ÎI 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancer. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogenitate. 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 . În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

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

Adalimumab poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de Amsparity 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, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6089 pacienți care au primit adalimumab și 3801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul 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 injectării (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee și durere musculoscheletică.

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniștii TNF, cum este adalimumab, afectează sistemul imunitar și utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecțiilor și a cancerului. De asemenea, la utilizarea adalimumab s-au raportat infecții amenințătoare de viață sau letale (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea VHB și afecțiuni maligne diverse (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

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

Copii și adolescenți

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

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în Tabelul 7 de mai jos: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterisc (*) dacă se găsesc informații suplimentare și la pct. 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 7. Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări*	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator (inclusiv infecții ale tractului respirator inferior și superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită și pneumonie cu virusul herpetic)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Frecvente	Infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții ale articulațiilor
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepția melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie ¹
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹ , carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) ¹ Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie, (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Frecvente	Hipopotasemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral ¹ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic ¹ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	Astm bronșic, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară ¹ , pneumonie interstițială, boală pulmonară obstructivă cronică, pneumopatie, revărsat pleural ¹
	Rare	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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Rare	Hepatită reactivarea hepatitei B ¹ Hepatită autoimună ¹
	Necunoscută	Insuficiență hepatică ¹
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) ¹ , urticarie, vânăătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie ¹ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem multiform ¹ , sindrom Stevens-Johnson ¹ , angioedem ¹ , vasculită cutanată ¹ , reacția cutanată de tip lichenoid ¹
	Necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei ¹
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic

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

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

** inclusiv studii deschise extinse

¹ inclusiv datele din raportările spontane

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

Hidradenită supurativă

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

Uveită

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

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

Infecții

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

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

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacient. 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-pacient. 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-pacient. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul unui studiu clinic cu adalimumab la 93 pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă cu o expunere de 65,3 ani-pacient. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu uveită, la un număr de 60 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 58,4 ani-pacient nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

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

carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții grupului de control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1-4,5) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții grupului de 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-pacient de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancer cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacient. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip non-melanom observată este de aproximativ 9,6 per 1000 de ani-pacient și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 de ani-pacient.

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 spontan o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani-pacient. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip non-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 ani-pacient de tratament (vezi pct. 4.4).

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

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de 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 asemănător lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Niciun pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepatobiliare

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 la 1,6% dintre pacienții din grupul de control.

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

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

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

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

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

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

În studiile clinice controlate cu adalimumab (doze inițiale de 80 mg în Săptămâna 0, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni, începând cu Săptămâna 1) la pacienți adulți cu uveită cu o durată de 80 săptămâni cu o expunere mediană de 166,5 zile la tratamentul cu adalimumab și respectiv 105,0 zile la pacienții din grupul de control, 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 de control.

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

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

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (vezi detaliile de mai jos):

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de acțiune

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

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

Efecte farmacodinamice

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți cu poliartrită reumatoidă

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru artrita 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 de 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 modificator de boală nu a dat rezultate și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de

metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg de adalimumab sau placebo, o dată la două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

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

În Studiul PR III au fost evaluați 619 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doze 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, o dată la două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg/MTX o dată la două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 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 antireumateice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minimum 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo o dată la două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

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

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

Răspuns ACR

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

Tabelul 8. Răspunsuri ACR în cadrul studiilor controlate cu placebo (procent pacienți)

Răspunsul	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 o dată la 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 dizabilitate (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 studiului III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani, conform evaluării. Din 207 pacienți care au fost randomizați la adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 50 și 41 pacienți (36%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 pacienți au continuat adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 pacienți (79,0%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 20; 56 pacienți (69,1%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 50 și 43 pacienți (53,1%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu adalimumab plus 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 unor răspunsuri ACR mai rapide și semnificativ mai mari decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în Săptămâna 104 (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9. Răspunsuri ACR în cadrul studiului PR V (procent din pacienți)

Răspunsul	MTX n = 25 7	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Valoarea p ^a	Valoar ea p ^b	Valoarea 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 la adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 20; 127 pacienți (74,7%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 70.

În Săptămâna 52, 42,9% din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisie clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6% din pacienții 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 remisii a bolii la pacienții cu diagnostic recent de poliartrită reumatoidă moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau adalimumab în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial la adalimumab în monoterapie sau la tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

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

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

Tabelul 10. Modificări radiografice medii pe durata a 12 luni în cadrul studiului PR III

	Placebo /MTX^a	Adalimumab/ MTX 40 mg o dată la două săptămâni	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (interval de încredere 95%^b)	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Scor de eroziune	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 difer

ențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.

^c Pe baza analizei scorurilor^d Îngustarea spațiului articular

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

Tabelul 11. Modificări medii radiografice în Săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX n = 257 (95% interval de încredere)	Adalimumab n = 274 (95% interval de încredere)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% interval de încredere)	Valoare a p^a	Valoare a p^b	Valoare a 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	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 modificat $\leq 0,5$) 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 la metotrexat în monoterapie, la adalimumab în monoterapie și respectiv la 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 funcția motorie

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire – HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un criteriu final principal prespecificat în Săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumab în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativă statistic, a indicelui de dizabilitate HAQ față de momentul inițial, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în

studiul PR III în Săptămâna 52. Rezultatele SF-36 (Short Form Health Survey – Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumab din cele patru studii susțin rezultatele anunțate anterior cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice (ECF) precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la două săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

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

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

Psoriazis în plăci la adulți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost studiate la pacienți adulți cu psoriazis în plăci cronic ($\geq 10\%$ acoperire SC și PASI ≥ 12 sau ≥ 10) care au fost eligibili pentru tratamentul sistemic sau fototerapie în studii randomizate, dublu-orb. 73% dintre pacienții înrolați în Studiile I și II pentru psoriazis au primit 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 au fost eligibili pentru un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (Studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I referitor la psoriazis (REVEAL) a evaluat 1212 pacienți în cursul a trei perioade de tratament. În perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 80 mg urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând la o săptămână de la doza inițială. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au obținut cel puțin un răspuns PASI 75 (îmbunătățire a scorului PASI de cel puțin 75% comparativ cu momentul inițial) au intrat în perioada B și au primit deschis 40 mg adalimumab o dată la două săptămâni. Pacienții care au menținut răspunsul $\geq$ PASI 75 în Săptămâna 33 și au fost inițial randomizați la tratament activ în perioada A au fost re-randomizați în perioada C pentru a primi 40 mg adalimumab o dată la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. În cadrul tuturor grupurilor de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 18,9 și PGA la momentul inițial a variat de la „moderat” (53% dintre subiecții incluși) la „sever” (41%) la „foarte sever” (6%).

Studiul II (CHAMPION) referitor la psoriazis 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 o dată la două săptămâni (la o săptămână după doza inițială) timp de 16 săptămâni. Nu există date disponibile care să compare adalimumab și MTX pentru mai mult de 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au primit MTX și au obținut un răspuns $\geq$ PASI 50 în Săptămâna 8 și/sau 12 nu au primit creșteri suplimentare ale dozei. În cadrul tuturor grupurilor de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 19,7 și scorul PGA la momentul inițial a variat de la „ușor” ($< 1\%$) la „moderat” (48%) la „sever” (46%) la „foarte sever” (6%).

Pacienții care au participat la toate studiile de Fază 2 și Fază 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu de extensie, deschis, unde adalimumab a fost administrat pentru cel puțin încă 108 săptămâni.

În Studiile I și II pentru psoriazis, un criteriu final principal a fost procentul de pacienți care au obținut răspuns PASI 75 de la momentul inițial în Săptămâna 16 (vezi Tabelele 12 și 13).

Tabelul 12. Studiul I (REVEAL) Psoriazis – rezultate privind eficacitatea în Săptămâna 16

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

^a Procentul de pacienți ce au obținut răspuns PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie

^b p < 0,001, adalimumab versus placebo

Tabelul 13. Studiul II (CHAMPION) Psoriazis – rezultate privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: normal/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	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 referitor la psoriazis, 28% dintre pacienții care au avut răspuns PASI 75 și care au fost re-randomizați la placebo în Săptămâna 33 comparativ cu 5% care au continuat tratamentul cu adalimumab, p < 0,001, au manifestat „pierderea răspunsului adecvat” (scorul PASI după Săptămâna 33 și în sau înainte de Săptămâna 52 care a dus la un răspuns < PASI 50 raportat la momentul inițial, cu o creștere de minimum 6 puncte a scorului PASI raportat la Săptămâna 33). 38% (25/66) și 55% (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul adecvat după re-randomizare la placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extins deschis, au avut din nou răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de tratament reluat.

Un total de 233 de pacienți care au avut răspuns PASI 75 în Săptămâna 16 și Săptămâna 33 au primit tratament continuu cu adalimumab pentru 52 săptămâni în Studiul I referitor la psoriazis și au continuat tratamentul cu adalimumab în studiul de extensie, deschis. Ratele de răspuns PASI 75 și PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 74,7% și respectiv 59,0%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 160 săptămâni). Într-o analiză în care toți pacienții care au abandonat studiul din cauza reacțiilor adverse sau lipsei de eficacitate sau la care a fost necesară creșterea dozei au fost considerați non-responsivi, ratele de răspuns PASI 75 și PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 69,6% și respectiv, 55,7%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 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. Pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele de psoriazis au revenit în timp, cu un timp median de recidivă (declinul PGA la „moderat” sau mai rău) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat recidivă pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului. Un total de 76,5% (218/285) dintre pacienții care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „normal” 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 pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului). În timpul reluării tratamentului s-a observat un profil de siguranță similar cu cel de dinainte de întrerupere.

Au fost demonstrate prin DLQI (Indicele dermatologic privind calitatea vieții) îmbunătățiri semnificative în Săptămâna 16 față de momentul inițial, comparativ cu placebo (Studiul I și II) și cu MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătățirile în scorurile rezumate ale componentelor fizice și mentale din SF-36 au fost, de asemenea, semnificative comparativ cu placebo.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru pacienții la care s-a crescut doza de la 40 mg o dată la două săptămâni la 40 mg săptămânal din cauza unui răspuns PASI sub 50%, 26,4% (92/349) și 37,8 (132/349) dintre pacienți au obținut răspuns PASI 75 în Săptămâna 12 și respectiv 24.

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

În Studiul IV referitor la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg o dată la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo timp de 26 săptămâni, urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 14). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (SC ≥ 10% [60% dintre pacienți] și SC < 10% și ≥ 5% [40% dintre pacienți]).

Tabelul 14. Studiul IV referitor la psoriazis – rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 săptămâni

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

^a p < 0,001; adalimumab *versus* placebo

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

Hidradenită supurativă la adult

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

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

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

Răspuns clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii și prevenirea agravării abceselor și a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puțin 50% a numărului total de abcese și de noduli inflamatorii, cu nicio creștere a numărului de abcese și nicio creștere a numărului de drenaje ale fistulei față de valoarea inițială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de evaluare numerice 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.

Tabelul 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
Hidradenită supurativă Răspuns clinic (HiSCR) ^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, comparativ cu cei din grupul adalimumab, au prezentat agravare a abceselor (23,0% comparativ cu respectiv 11,4%) și drenaj al fistulelor (30,0% comparativ cu respectiv 13,9%).

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

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg săptămânal 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).

Tabelul 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 aceștia au fost numărați ca pacienți fără răspuns la tratament.

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

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

Boală Crohn la adulți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Indice de activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo. 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). În studiul BC I, 299 pacienți care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști TNF au fost randomizați în unul din patru grupuri de tratament; placebo în Săptămânile 0 și 2, 160 mg adalimumab în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2, 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2 și 40 mg în Săptămâna 0 și 20 mg în Săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienți care nu au mai 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, fie placebo în Săptămânile 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studii și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menținerea 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 la 40 mg o dată la două săptămâni, 40 mg săptămânal sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în Săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în Săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după Săptămâna 8.

Inducerea remisiei și ratele răspunsului din studiile BC I și BC II sunt prezentate în Tabelul 17.

Tabelul 17. Inducerea remisiei clinice și răspuns (procent din pacienți)

	Studiul BC I: pacienți care nu primiseră 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 inducție 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 cu antagoniști TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 18. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniști 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 (procent din pacienți)

	Placebo	Adalimumab 40 mg o dată 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 steroidi 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 steroidi 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 Dintre cei care primeau la momentul inițial corticosteroizi

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

117 din 276 pacienți din studiul BC I și 272 din 777 pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de cel puțin 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 scorului total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale inflamatorii privind semnele 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 Săptămânile 26 și 56 la pacienții din grupurile adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Uveită la adulți

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

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

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

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

Pacienții care au finalizat Studiile UV I și UV II au fost eligibili pentru înrolarea în extensia, necontrolată, pe termen lung necontrolată cu o durată planificată inițial de 78 săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue administrarea medicației de studiu după Săptămâna 78, până când au avut acces la adalimumab.

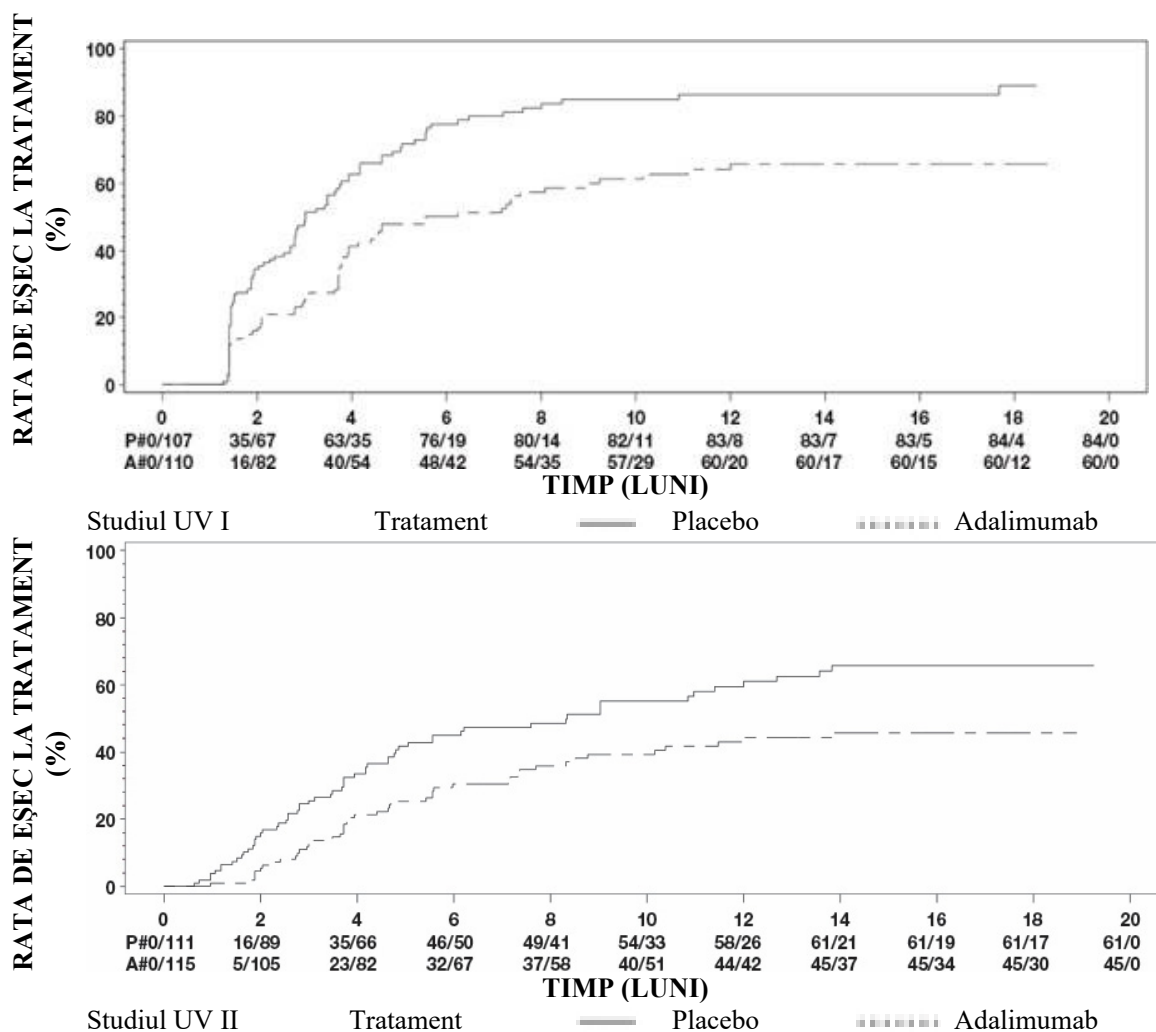
Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 19). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumab asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi Figura 1).

Tabelul 19. Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză Tratament	N	Eșec N (%)	Timp median până la eșec (luni)	RR ^a	ÎÎ 95% pentru RR ^a	Valoarea <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 RR (riscul relativ) pentru adalimumab comparativ cu placebo, din regresia proporțională a riscului, având ca factor tratamentul.						
^b Valoare <i>P</i> bilaterală din testul de tip log rank.						
^c NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate dintre subiecții cu risc au avut un eveniment.						

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier rezumând timpul până la eșec la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV IA) sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II)



Notă: P# = Placebo (număr al evenimentelor/număr de pacienți cu risc); A# = Adalimumab (număr al evenimentelor/număr de pacienți cu risc).

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

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

Calitatea vieții

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

Imunogenitate

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

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

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

AJIp I

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, pe grupuri paralele la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) și grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienții din grupul fără tratament concomitent cu MTX fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puțin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienții au primit doza nemodificată de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/zi sau maximum 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg, o dată la două săptămâni timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doza minimă, medie și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 20.

Tabelul 20. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

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

Pacienții care au avut răspuns ACR 30 pediatric în Săptămâna 16 au îndeplinit condițiile să fie randomizați în faza dublu orb (DO) și au primit fie adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg, fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 săptămâni suplimentare sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutățirea cu $\geq 30\%$ de la momentul inițial a ≥ 3 din 6 criterii principale ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulații active și o îmbunătățire

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

Tabelul 21. Răspunsuri ACR 30 pediatrice în studiul AJI

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultatele eficacității				
Dublu-orb 32 săptămâni	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reactivarea bolii la sfârșitul celor 32 săptămâni ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Timp median până la reactivarea bolii	> 32 săptămâni	20 săptămâni	> 32 săptămâni	14 săptămâni

^a Răspunsuri ACR 30/50/70 pediatrice în Săptămâna 48 semnificativ mai mari față de cele ale pacienților din grupul placebo

^b p=0,015

^c p=0,031

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

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

AJIp II

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 și < 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienților li s-a administrat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maximum 20 mg o dată la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puțin 24 săptămâni. În timpul studiului majoritatea pacienților a utilizat concomitent metotrexat, și s-a raportat că mai puțini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

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

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maximum 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 maximum 40 mg o dată la două săptămâni subcutanat timp de încă 192 săptămâni. Obiectivul primar a fost modificarea procentuală de la Momentul inițial până în Săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulațiilor care au pierdut mobilitatea plus durere și/sau sensibilitate) care a fost realizată cu o scădere medie de -62,6% (modificare mediană procentuală - 88,9%) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 (modificare mediană procentuală - 50,0%) 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 pacienți (84%) din grupul adalimumab care au rămas în studiu. Deși nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienților au demonstrat o îmbunătățire clinică a obiectivelor secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații dureroase (NAD), numărul articulațiilor tumefiate (NAT), răspuns ACR 50 pediatric și răspuns ACR 70 pediatric.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumab a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat la 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un Scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau $> 20\%$ acoperire a suprafeței corporale (SC) sau $> 10\%$ acoperire SC cu leziuni foarte groase sau Indicele de severitate și extindere a psoriazisului (PASI) ≥ 20 sau PASI ≥ 10 cu acoperire 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 răspunsuri pozitive de eficacitate (de exemplu, PASI 75) decât cei randomizați la 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 22. Rezultatele privind eficacitatea 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 (adică o agravare a PGA cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9% (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6% (10 din 19 subiecți).

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

Hidradenita supurativă la adolescenți

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu adalimumab la pacienții adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumab în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită bazându-se pe eficacitatea demonstrată și pe relația expunere-răspuns la pacienții adulți cu HS precum și pe probabilitatea că evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentului sunt substanțial similare cu

cele ale pacienților adulți la aceleași niveluri de expunere. Siguranța dozei de adalimumab recomandată la populația de adolescenți cu HS se bazează pe profilul de siguranță al adalimumab în toate indicațiile, atât la pacienții adulți, cât și la pacienții adolescenți, la doze similare sau la doze administrate cu o frecvență mai mare (vezi pct. 5.2).

Boală Crohn 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 și adolescenți (PCDAI) scor > 30. Trebuia ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. Se putea ca pacienții 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 momentul respectiv, la tratamentul de întreținere cu doza redusă sau cu doza standard, cum sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23. Tratament de întreținere

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

Rezultatele privind eficacitatea

Obiectivul primar a fost remisia clinică în Săptămâna 26, definită ca scorul PCDAI ≤ 10.

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului PCDAI cu cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în Tabelul 24. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 25.

Tabelul 24. Studiul BC la copii și adolescenți– remisie clinică și răspuns PCDAI

	Doză standard 40/20 mg o dată la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg o dată 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 comparația între doza standard *versus* doza redusă.

Tabelul 25. Studiul BC la copii și adolescenți – întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisia fistulei

	Doză standard 40/20 mg o dată la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg o dată 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 comparația între doza standard *versus* doza redusă.

² Tratamentul cu medicamente imunosupresoare a putut fi întrerupt numai în sau după Săptămâna 26, 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 semnificative statistic și clinic față de valorile inițiale au fost, de asemenea, observate în ambele grupuri de tratament pentru parametrii de calitate a vieții (inclusiv IMPACT III).

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

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament cu adalimumab în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a designului studiului, ceilalți 16 pacienți înrolați în perioada de inducție au primit tratament în regim deschis cu adalimumab la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În Săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) o dată pe săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) o

dată la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

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

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

Rezultatele privind eficacitatea

Obiectivele primare asociate în studiul au fost remisia clinică conform PMS (definită ca $PMS \leq 2$ și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.

Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de adalimumab în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 26.

Tabelul 26. Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab^a Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și în Săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2

^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2

Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6

Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) la pacienții care au avut răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucosală (definită ca un subscor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut răspuns clinic în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără tratament cu corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de adalimumab în regim dublu-orb de maximum 40 mg o dată la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg o dată pe săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 27).

Tabelul 27. Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab^a Maximum 40 mg o dată la două săptămâni N = 31	Adalimumab^b Maximum 40 mg o dată pe săptămână N = 31
Remisie clinică la pacienții care au avut răspuns conform PMS în Săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut răspuns conform PMS în Săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucosală la pacienții care au avut răspuns conform PMS în Săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în Săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisie fără tratament cu corticosteroizi la pacienții care au avut răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8 ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) o dată la două săptămâni

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) o dată pe săptămână

^c La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial

Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI ≥ 20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI < 10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 28).

Tabelul 28. Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Adalimumab^a Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Adalimumab^d Maximum 40 mg o dată la două săptămâni N = 31	Adalimumab^e Maximum 40 mg o dată pe săptămână N = 31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut răspuns conform PMS în Săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)

Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut răspuns conform PMS în Săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
---	---------------	---------------

- ^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
- ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
- ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
- ^d Adalimumab 0.6 mg/kg (maximum 40 mg) o dată la două săptămâni
- ^e Adalimumab 0.6 mg/kg (maximum 40 mg) o dată pe săptămână

Nota 1: Ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6

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

Nota 3: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52

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

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu adalimumab.

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

Uveită la copii și adolescenți

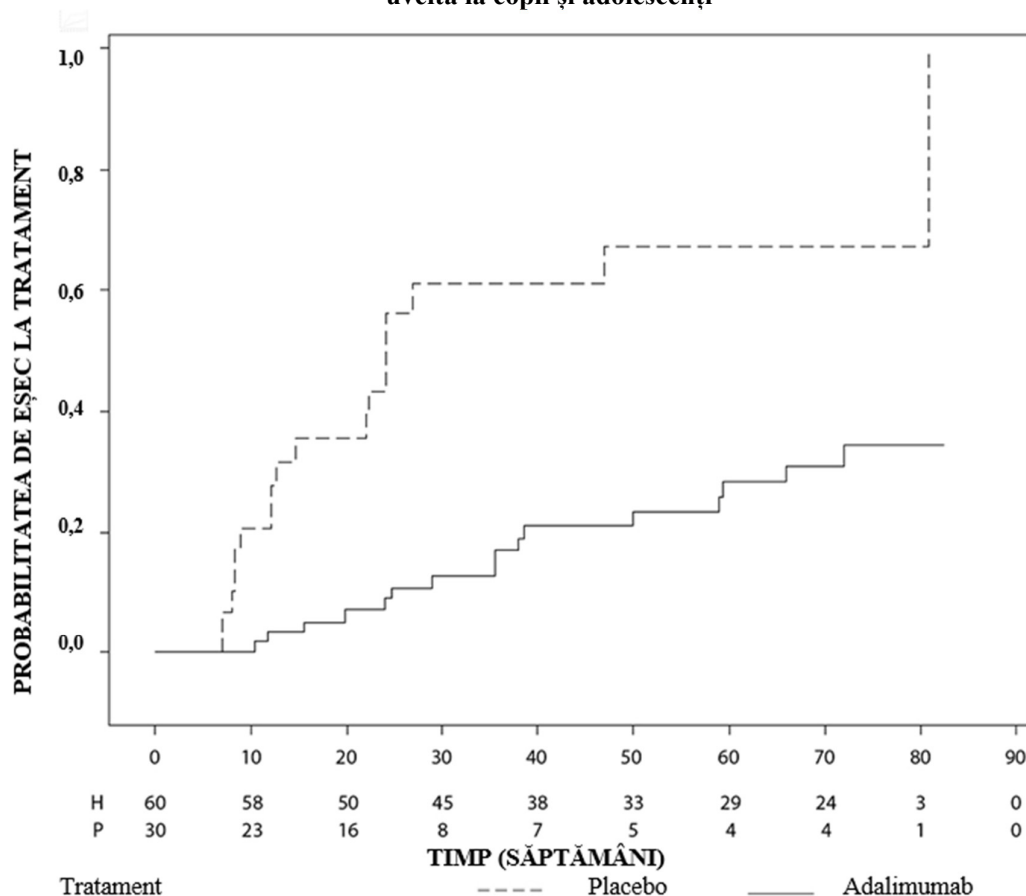
Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, la 90 pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu uveită anterioară noninfecțioasă activă asociată cu AJI care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12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

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

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament, comparativ cu placebo (vezi Figura 2, $P < 0,0001$ din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec la tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc ($RR = 0,25$ [Î 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 2. Curbele Kaplan-Meier rezumând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii și adolescenți



Notă: P = placebo (număr pacienți cu risc); H = adalimumab (număr pacienți cu risc).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a 24 mg/m^2 (doza maximă de 40 mg) o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJI) care aveau vârsta între 4 și 17 ani, în starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie, (valori măsurate din Săptămâna 20 până în Săptămâna 48) de $5,6 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (CV 102%) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat și de $10,9 \pm 5,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (CV 47,7%) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienții cu AJI poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la < 4 ani sau de 4 ani și peste și greutatea < 15 kg, care au primit doza de adalimumab 24 mg/m^2 , în starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie, de $6 \pm 6,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (101% CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de $7,9 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m^2 (maximum 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, în starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie, (valori măsurate în Săptămâna 24) de $8,8 \pm 6,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de $11,8 \pm 4,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) o dată la două săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic, în starea de echilibru, concentrația minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie $\pm$ DS, de $7,4 \pm 5,8$ μ g/ml (79% CV).

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

La pacienții 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 o dată la două săptămâni), fie la doza redusă (20/10 mg o dată la două săptămâni). Media ($\pm$ DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab înainte de următoarea doză atinse în Săptămâna 4 a fost $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și $10,6 \pm 6,1$ μ 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 înainte de următoarea doză în Săptămâna 52 a fost $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml pentru grupul cu doză standard și $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml pentru grupul cu doză redusă. Media concentrațiilor minime înainte de următoarea doză a fost menținută la pacienții care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienții care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentrațiile serice medii ($\pm$ DS) ale adalimumab în Săptămâna 52 au fost $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, săptămânal) și de $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, săptămânal).

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

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

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

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

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

Adulți

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab au fost lente, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (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 o dată la două săptămâni, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă (PR), în starea de echilibru, concentrația minimă înainte de următoarea doză a fost, în medie, de aproximativ 5 µg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 µg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). În starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg o dată la două săptămâni și săptămânal.

La pacienții adulți cu psoriazis, în starea de echilibru, concentrația serică minimă înainte de următoarea doză a fost, în medie, de 5 µg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

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

La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații serice minime de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 µg/ml pe parcursul perioadei de inducție 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 serice minime de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml pe parcursul perioadei de inducție. S-a observat, la pacienții cu boală Crohn care au primit o doză de întreținere adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, că în starea de echilibru se obține o medie a concentrațiilor minime înainte de următoarea doză de aproximativ 7 µg/ml.

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

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacocinetică/farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg o dată la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg săptămânal (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, pacienți adolescenți cu HS și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Eliminare

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

Insuficiență hepatică sau renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat monohidrat de L-histidină
Zaharoză
Edetat disodic dihidrat
L-metionină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul Amsparity se poate păstra la temperaturi de până la maximum 30 °C pentru o perioadă de până la 30 zile. Flaconul trebuie protejat de lumină și aruncat dacă nu se utilizează în perioada de 30 de zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Amsparity 40 mg soluție injectabilă în flacon de unică folosință (sticlă de tip I), fixat cu dop din cauciuc, sistem de prindere din aluminiu și sistem etanș de închidere de tip flip-off.

1 ambalaj cu 2 cutii, fiecare conținând:

1 flacon (0,8 ml soluție sterilă), 1 seringă sterilă goală, 1 ac, 1 adaptor pentru flacon și 2 tampoane cu alcool.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1415/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 Februarie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 septembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

07 ianuarie 2025
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amsparity 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Amsparity 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

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

Fiecare pen preumplut doză unică de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

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

Excipienți cu efect cunoscut

Amsparity 40 mg soluție injectabilă conține 0,16 mg polisorbata 80 în fiecare seringă preumplută doză unică și stilou injector (pen) preumplut doză unică de 0,8 ml, care este echivalent cu 0,2 mg/ml de polisorbata 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră până la maro foarte deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

Amsparity 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, a fost inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

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

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

Artrită juvenilă idiopatică

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară

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

Artrita asociată entezitei

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

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

Amsparity 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

Amsparity 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 (AINS).

Artrita psoriazică

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

Psoriazis

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

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

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

Hidradenită supurativă

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

Boala Crohn

Amsparity 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 aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Boală Crohn la copii și adolescenți

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

Colita ulcerativă

Amsparity 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.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Amsparity este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, moderată până la severă, la pacienți copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6 mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care prezintă intoleranță sau le sunt contraindicate aceste terapii.

Uveită

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

Uveita la copii și adolescenți

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Amsparity trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Amsparity. Înainte de inițierea tratamentului cu Amsparity, 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 Amsparity trebuie să primească un card de reamintire pentru pacienți.

După o instruire adecvată privind tehnica de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Amsparity dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

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

Doze

Poliartrita reumatoidă

Doza de Amsparity 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 Amsparity.

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Întreruperea administrării

Întreruperea administrării dozei poate fi necesară, de exemplu, înainte de intervenții chirurgicale sau dacă apare o infecție gravă. Datele disponibile sugerează că reintroducerea tratamentului cu adalimumab după o întrerupere de 70 zile sau mai lungă determină un răspuns clinic de aceeași amploare și un profil de siguranță similar cu cel observat înainte de întreruperea administrării.

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

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

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

Psoriazis

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Hidradenită supurativă

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boala Crohn

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

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

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

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

Unii pacienți care nu au răspuns la tratament până în Săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreținere până în Săptămâna 12. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament pe parcursul acestei perioade.

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Colita ulcerativă

Dozele de Amsparity recomandate în faza de inducție pentru pacienții adulți cu colită ulcerativă forma moderată până la severă sunt de 160 mg în Săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecții a

40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive) și 80 mg în Săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi). După inducția tratamentului, doza recomandată este de 40 mg o dată la două săptămâni sub forma injecției subcutanate.

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Uveită

Doza de Amsparity 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 Amsparity în monoterapie este limitată. Tratamentul cu Amsparity 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 Amsparity.

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Populații speciale

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară la vârsta de la 2 ani

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

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

Greutate pacient	Doza
10 kg până la < 30 kg	20 mg o dată la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg o dată la două săptămâni

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrita asociată entezitei

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

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

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg o dată la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg o dată la două săptămâni

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrita psoriazică și spondiloartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

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

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

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

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

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

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

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

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

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

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

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

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Amsparity. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Amsparity, 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 pe parcursul acestei perioade.

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boală Crohn la copii și adolescenți

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

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

Greutate pacient	Doza de inducție	Doza de menținere începând cu Săptămâna 4
< 40 kg	40 mg în Săptămâna 0 și 20 mg în Săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2	20 mg o dată la două săptămâni
≥ 40 kg	80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: 160 mg în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2	40 mg o dată la două săptămâni

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

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

Continuarea tratamentului trebuie evaluată atent 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.

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

Tabelul 5. Doza de Amsparity pentru pacienții copii și adolescenți cu colită ulcerativă

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

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

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în această perioadă.

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

Amsparity poate fi disponibil și în alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament

Uveita la copii și adolescenți

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

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

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

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg o dată la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg o dată la două săptămâni asociat cu metotrexat

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

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

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

Amsparity poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Mod de administrare

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

Amsparity este disponibil și cu alte concentrații și sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicații

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

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor severe. Alterarea funcției pulmonare poate 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 Amsparity. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Amsparity 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 Amsparity, 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 Amsparity trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Amsparity 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 Amsparity 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 invazive, parazitare, virale sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioza, legioneloză 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.

Tuberculoza

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

Înainte de inițierea tratamentului cu Amsparity, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inative („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 (adică 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 reamintire pentru pacienți. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

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

Alte infecții oportuniste

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

Trebuie suspectată o infecție micotică invazivă în cazul pacienților care prezintă semne și simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpirații, tuse, dispnee și/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Amsparity. 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 a avut loc la pacienții cărora li se administrează administrat antagoniști TNF, inclusiv adalimumab și care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu, antigen de suprafață pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Amsparity, pacienții trebuie testați din punctul de vedere al 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 Amsparity trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și timp de câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști TNF. Administrarea Amsparity 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 Amsparity 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 Amsparity. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Amsparity, 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 Amsparity trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

În etapele de control ale 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 punerea pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști TNF. Există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, leucemiei și a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și tineri (cu vârsta de până la 22 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 bolii intestinale inflamatorii. Trebuie luat în considerare cu atenție riscul potențial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu adalimumab. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Amsparity (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 adalimumab la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

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

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

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

Reacții hematologice

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

Vaccinări

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

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

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

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. Amsparity trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Amsparity este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Amsparity trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacții autoimune

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

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

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

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

Chirurgie

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

Ocluzie intestinală

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Vezi pct. vaccinări de mai sus.

Excipienți cu efect cunoscut

Polisorbat

Acest medicament conține polisorbat 80. Amsparity 40 mg soluție injectabilă conține 0,16 mg polisorbat 80 în fiecare seringă preumplută doză unică și stilou injector (pen) preumplut doză unică de

0,8 ml, care este echivalent cu 0,2 mg/ml de polisorbato 80. Polisorbato 80 poate provoca reacții de hipersensibilitate.

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

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

Sarcina

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

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Criteriul final principal a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Numărul de sarcini care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile tratate cu adalimumab cu PR și de 5/74 (6,8%) la cele cu PR netratate (1,31 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) și de 16/152 (10,5%) la femeile tratate cu adalimumab cu BC și 3/32 (9,4%) cele cu BC netratate (1,14 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% ÎI 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogenă. 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 . În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

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

Adalimumab poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de Amsparity 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, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6089 pacienți care au primit adalimumab și 3801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul 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 injectării (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee și durere musculoscheletică.

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

De asemenea, la utilizarea adalimumab s-au raportat infecții care pun viața în pericol sau letale (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea VHB și afecțiuni maligne diverse (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

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

Copii și adolescenți

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

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în Tabelul 7 de mai jos: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterisc (*) dacă se găsesc informații suplimentare și la pct. 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 7. Reacții adverse

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepția melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puțin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie ¹
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹ , carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) ¹ , Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie, (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	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	Hipopotasemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral ¹ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate tinitus
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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	Astm bronșic, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară ¹ , pneumonie interstițială, boală pulmonară obstructivă cronică, pneumopatie, revărsat pleural ¹
	Rare	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 reactivarea hepatitei B ¹ Hepatită autoimună ¹
	Necunoscută	Insuficiență hepatică ¹

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) ¹ , urticarie, vânătași (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie ¹ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem multiform ¹ , sindrom Stevens-Johnson ¹ , angioedem ¹ , vasculită cutanată ¹ , reacția cutanată de tip lichenoid ¹
	Necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei ¹
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului ¹
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie

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

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

** inclusiv studii deschise extinse

¹ inclusiv datele din raportările spontane

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

Hidradenită supurativă

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

Uveită

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

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

Infecții

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

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

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacient. 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-pacient. 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-pacient. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul unui studiu clinic cu adalimumab la 93 pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă cu o expunere de 65,3 ani-pacient. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu uveită, la un număr de 60 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 58,4 ani-pacient nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulți cu adalimumab, cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită s-au observat afecțiuni maligne, altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip non-melanom, în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani-pacient dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%), versus o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacient dintre 3444 pacienți din grupul de control (durata medie de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului de control). Proporția de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0-13,0) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%) și de 3,2 (1,3-7,6) per 1000 ani-pacient dintre pacienții grupului de control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții grupului de control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1-4,5) per 1000 de ani-pacient dintre pacienții grupului de 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-pacient de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancer cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacient. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip non-melanom observată este de aproximativ 9,6 per 1000 de ani-pacient și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 de ani-pacient.

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 spontan o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani-pacient. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip non-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 ani-pacient de tratament (vezi pct. 4.4).

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

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de 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 asemănător lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Niciun pacient nu a prezentat nefrită lopică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepatobiliare

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 la 1,6% dintre pacienții din grupul de control.

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

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

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea și siguranța a două scheme de tratament de întreținere ajustate în funcție de greutate care au urmat tratamentului de inducție ajustat în funcție de greutate, pe o perioadă de până la 52 de săptămâni, s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN la 2,6% (5/192) dintre pacienți 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 pe săptămână din Săptămâna 4), la pacienți cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 16 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 0,3% dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,6% dintre pacienții din grupul de control.

În studiile clinice controlate cu adalimumab (doze inițiale de 80 mg în Săptămâna 0, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni, începând cu Săptămâna 1) la pacienți adulți cu uveită cu o durată de 80 săptămâni cu o expunere mediană de 166,5 zile la tratamentul cu adalimumab și respectiv 105,0 zile la pacienții din grupul de control, 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 de control.

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

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

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (vezi detaliile de mai jos):

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de acțiune

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

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

Efecte farmacodinamice

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrita reumatoidă

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru artrita 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 de 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 modificator de boală nu a dat rezultate și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg de adalimumab sau placebo, o dată la două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg adalimumab subcutanat au fost administrate fie o dată la două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de

26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis niciun alt medicament antireumatic modificator de boală.

În Studiul PR III au fost evaluați 619 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doze 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, o dată la două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg/MTX o dată la două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 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 minimum 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo o dată la două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

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

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

Răspuns ACR

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

Tabelul 8. Răspunsuri ACR în cadrul studiilor controlate cu placebo (procent pacienți)

Răspunsul	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%

Răspunsul	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 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 o dată la 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 dizabilitate (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 studiului III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani, conform evaluării. Din 207 pacienți care au fost randomizați la adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 50 și 41 pacienți (36%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 pacienți au continuat adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 pacienți (79,0%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 20; 56 pacienți (69,1%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 50 și 43 pacienți (53,1%) au avut răspunsuri conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu adalimumab plus 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 unor răspunsuri ACR mai rapide și semnificativ mai mari decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în Săptămâna 104 (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9. Răspunsuri ACR în cadrul studiului PR V (procent din pacienți)

Răspunsul	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MT X n = 268	Valoare a p ^a	Valoare a p ^b	Valoare a 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

Răspunsul	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MT X n = 268	Valoare a p ^a	Valoare a p ^b	Valoare a p ^c
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 la adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6%) au avut răspunsuri ACR 20; 127 pacienți (74,7%) au avut răspunsuri ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspunsuri ACR 70.

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

Răspuns radiografic

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

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

Tabelul 10. Modificări radiografice medii pe durata a 12 luni în cadrul studiului PR III

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

^a Metotrexat

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

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

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

Tabelul 11. Modificări medii radiografice în Săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX n = 257 (95% interval de încredere)	Adalimumab n = 274 (95% interval de încredere)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% interval de încredere)	Valoare a p^a	Valoare a p^b	Valoare a 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 modificat $\leq 0,5$) 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 la metotrexat în monoterapie, la adalimumab în monoterapie și respectiv la 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 funcția motorie

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire – HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un criteriu final principal prespecificat în Săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumab în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativă statistic, a indicelui de dizabilitate HAQ față de momentul inițial, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în

studiul PR III în Săptămâna 52. Rezultatele SF 36 (Short Form Health Survey – Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumab din cele patru studii susțin rezultatele anunțate anterior cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice (ECF) precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la două săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

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

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

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

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

Într-un studiu SA I mai mare în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu adalimumab comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în Săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 săptămâni (Tabelul 12).

Tabelul 12. Răspunsuri privind eficacitatea în studiul SA controlat cu placebo – studiul I reducerea semnelor și simptomelor

Răspunsul	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%***

Răspunsul	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
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 în spondilita anchilozantă (ASQoL) semnificativ îmbunătățite în Săptămâna 12; acestea s-au menținut până în Săptămâna 24.

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

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

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

Studiul I nr-axSpA

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

Treizeci și trei de pacienți (18%) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 146 pacienți (79%) cu AINS, la momentul inițial. Perioada de studiu dublu-orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienții au fost tratați cu adalimumab 40 mg, administrat subcutanat o dată la două săptămâni, până la o perioadă suplimentară de până la 144 săptămâni. Rezultatele din Săptămâna 12 au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor nr-axSpA activă la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (Tabelul 13).

Tabelul 13. Răspunsuri privind eficacitatea în studiul I nr-axSpA controlat cu placebo

Răspuns dublu-orb 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 Evaluarea 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 sensibilitate mare (mg/l)

^g n = 73 placebo și n = 70 adalimumab

^h Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada

ⁱ n = 84 placebo și adalimumab

^j n = 82 placebo și n = 85 adalimumab

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

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

Oprirea inflamației

Îmbunătățirea semnificativă a semnelor de inflamație, măsurată prin hs-PCR și RMN, atât la 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 funcția motorie

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate utilizând chestionarele HAQ-S și SF-36. Comparativ cu placebo, adalimumab a arătat o îmbunătățire semnificativ mai mare statistic în scorul total HAQ-S și scorul componentei fizice SF-36 (SCF) de la momentul inițial până în Săptămâna 12. Îmbunătățirea calității vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie s-a menținut în timpul extensiei deschise până în Săptămâna 156.

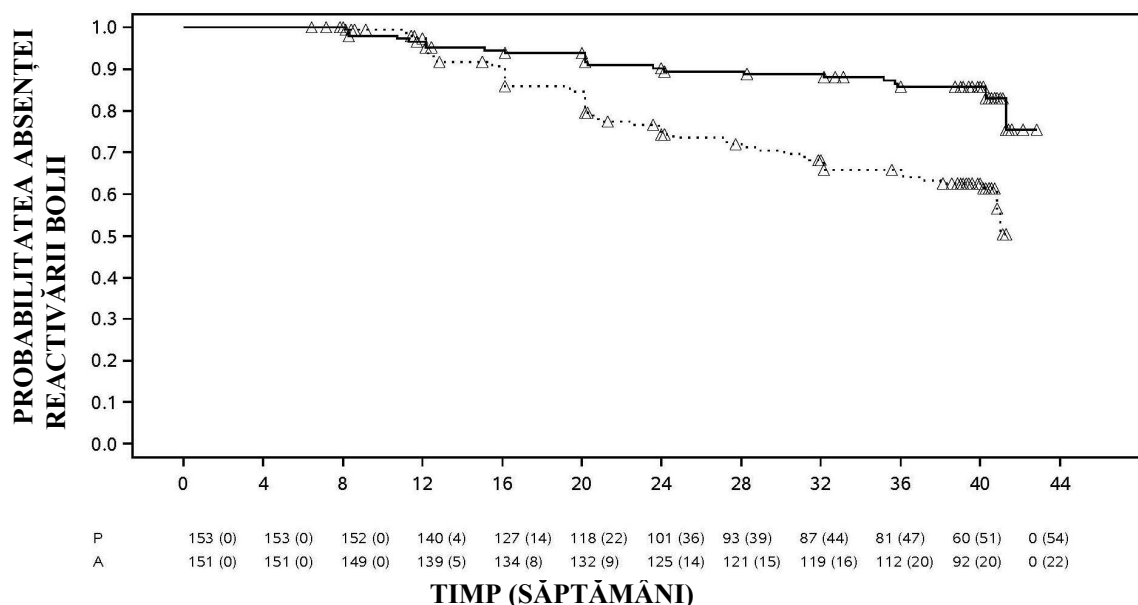
Studiul II nr-axSpA

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

Acești pacienți au avut, de asemenea, evidențe obiective ale inflamației articulațiilor sacroiliace sau ale coloanei vertebrale la examenul RMN sau valori crescute ale PCR cu sensibilitate mare. Pacienții care au obținut remisie susținută timp de cel puțin 12 săptămâni ($N = 305$) ($ASDAS < 1,3$ în Săptămânile 16, 20, 24 și 28) pe parcursul perioadei deschise au fost apoi randomizați pentru a primi fie un tratament continuu cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni ($N = 152$), fie placebo ($N = 153$) timp de încă 40 de săptămâni în perioada dublu-orb, controlată cu placebo (durata totală a studiului este de 68 săptămâni). Subiecții la care s-a reactivat boala în perioada dublu-orb au primit tratament de salvare cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni.

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

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier rezumând timpul până la reactivarea bolii în studiul II nr-axSpA



Tratament

..... Placebo _____ Adalimumab Δ Ascuns

Notă: P = Placebo (Număr pacienți cu risc (reactivare)); A = Adalimumab (Număr pacienți cu risc (reactivare)).

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

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

Tabelul 14. Răspuns privind eficacitatea în perioada controlată cu placebo în studiul II nr-axSpA

Răspuns dublu-orb în Săptămâna 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a remisie parțială	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c boală inactivă	33,3%	57,2%***
Reactivare parțială ^d	64,1%	40,8%***

^a Evaluarea Societății Internaționale de Spondiloartrită

^b Valoarea inițială este definită ca valoare inițială în perioada deschisă atunci când pacienții au boală activă.

^c Scor de activitate a spondilitei anchilozante

^d Reactivarea parțială este definită ca ASDAS ≥ 1,3 dar < 2,1 la 2 vizite consecutive.

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

Artrita psoriazică

În două studii clinice controlate cu placebo, studiile APs I și II, efectuate la pacienți cu artrită psoriazică activă forma moderată până la severă, s-a studiat administrarea a 40 mg adalimumab o dată

la două săptămâni. În studiul APs I, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați 313 pacienți adulți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; dintre aceștia aproximativ 50% utilizau metotrexat. În studiul APs II, cu o durată de 12 săptămâni, au fost tratați 100 pacienți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu MARMB. La finalul ambelor studii, 383 pacienți au fost înrolați în studiul extins deschis, cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni.

Nu există date suficiente în ceea ce privește eficacitatea adalimumab la pacienții cu artropatie psoriazică asemănătoare spondilitei anchilozante, din cauza numărului mic de pacienți evaluați.

Tabelul 15. Răspunsul ACR în cadrul studiilor controlate cu placebo privind artrita psoriazică (procentul de pacienți)

Răspunsul	Studiul APs I		Studiul APs II	
	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 controlate modificările radiologice. S-au efectuat radiografii ale mâinii, încheieturilor mâinii și ale picioarelor în momentul inițial și în Săptămâna 24 pe parcursul 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 (mai precis, nu unul 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 momentul inițial a scorului SSTm (media $\pm$ DS) $0,8 \pm 2,5$ la grupul ce a utilizat placebo (în Săptămâna 24) comparativ cu $0,0 \pm 1,9$; (p < 0,001) la grupul tratat cu adalimumab (în Săptămâna 48).

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

Psoriazis

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienții adulți cu psoriazis în plăci cronic ($\geq 10\%$ acoperire SC și Indicele de Severitate a Suprafețelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care au fost eligibili pentru tratamentul sistemic sau fototerapie. 73% dintre pacienții înrolați în Studiile I și II pentru psoriazis au primit anterior tratament

sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate și la pacienți adulți cu placcarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care au fost eligibili pentru un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (Studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I referitor la psoriazis (REVEAL) a evaluat 1212 pacienți în cursul a trei perioade de tratament. În perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 80 mg urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând la o săptămână de la doza inițială. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au obținut cel puțin un răspuns PASI 75 (îmbunătățire a scorului PASI de cel puțin 75% comparativ cu momentul inițial) au intrat în perioada B și au primit deschis 40 mg adalimumab o dată la două săptămâni. Pacienții care au menținut răspunsul $\geq$ PASI 75 în Săptămâna 33 și au fost inițial randomizați la tratament activ în perioada A au fost re-randomizați în perioada C pentru a primi 40 mg adalimumab o dată la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost de 18,9 și scorul inițial al Evaluării globale a medicului (PGA) a variat de la „moderat” (53% dintre subiecții incluși) la „sever” (41%) la „foarte sever” (6%).

Studiul II (CHAMPION) referitor la psoriazis 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 o dată la două săptămâni (la o săptămână după doza inițială) timp de 16 săptămâni. Nu există date disponibile care să compare adalimumab și MTX pentru mai mult de 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au primit MTX și au obținut un răspuns $\geq$ PASI 50 în Săptămâna 8 și/sau 12 nu au primit creșteri suplimentare ale dozei. În cadrul tuturor grupurilor de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 19,7 și scorul PGA la momentul inițial a variat de la „ușor” (< 1%) la „moderat” (48%) la „sever” (46%) la „foarte sever” (6%).

Pacienții care au participat la toate studiile de Fază 2 și Fază 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu de extensie, deschis, unde adalimumab a fost administrat pentru cel puțin încă 108 săptămâni.

În Studiile I și II pentru psoriazis, un criteriu final principal a fost procentul de pacienți care au obținut răspuns PASI 75 de la momentul inițial în Săptămâna 16 (vezi Tabelele 16 și 17).

Tabelul 16. Studiul I (REVEAL) Psoriazis – rezultate privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg o dată 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/minim	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentul de pacienți ce au obținut răspuns PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie

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

Tabelul 17. Studiul II (CHAMPION) Psoriazis – rezultate privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: normal/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	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 pentru psoriazis, 28% dintre pacienții care au avut răspuns PASI 75 și care au fost re-randomizați la placebo în Săptămâna 33 comparativ cu 5% care au continuat tratamentul cu adalimumab, p < 0,001, au manifestat „pierderea răspunsului adecvat” (scorul PASI după Săptămâna 33 și în sau înainte de Săptămâna 52 care a dus la un răspuns < PASI 50 raportat la momentul inițial, cu o creștere de minimum 6 puncte a scorului PASI raportat la Săptămâna 33). 38% (25/66) și 55% (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul adecvat după re-randomizare la placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extins deschis, au avut din nou răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de tratament reluat.

Un total de 233 de pacienți care au avut răspuns PASI 75 în Săptămâna 16 și Săptămâna 33 au primit tratament continuu cu adalimumab pentru 52 săptămâni în Studiul I referitor la psoriazis și au continuat tratamentul cu adalimumab în studiul de extensie, deschis. Ratele de răspuns PASI 75 și PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 74,7% și respectiv 59,0%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 160 săptămâni). Într-o analiză în care toți pacienții care au abandonat studiul din cauza reacțiilor adverse sau lipsei de eficacitate sau la care a fost necesară creșterea dozei au fost considerați non-responsivi, ratele de răspuns PASI 75 și PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 69,6% și respectiv, 55,7%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 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. Pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele de psoriazis au revenit în timp, cu un timp median de recidivă (declinul PGA la „moderat” sau mai rău) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat recidivă pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului. Un total de 76,5% (218/285) dintre pacienții care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „normal” 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 pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului). În timpul reluării tratamentului s-a observat un profil de siguranță similar cu cel de dinainte de întrerupere.

Au fost demonstrate prin DLQI (Indicele dermatologic privind calitatea vieții) îmbunătățiri semnificative în Săptămâna 16 față de momentul inițial, comparativ cu placebo (Studiul I și II) și cu MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătățirile în scorurile rezumate ale componentelor fizice și mentale din SF-36 au fost, de asemenea, semnificative comparativ cu placebo.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru pacienții la care s-a crescut doza de la 40 mg o dată la două săptămâni la 40 mg săptămânal din cauza unui răspuns PASI sub 50%, 26,4% (92/349) și 37,8 (132/349) dintre pacienți au obținut răspuns PASI 75 în Săptămâna 12 și respectiv 24.

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

palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg adalimumab, urmată de 40 mg o dată la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo timp de 16 săptămâni. În Săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat adalimumab au obținut un răspuns PGA „normal” sau „aproape normal” pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6%, respectiv 4,3% [P = 0,014]).

În Studiul IV referitor la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg o dată la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo timp de 26 săptămâni, urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 18). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (SC $\geq$ 10% [60% dintre pacienți] și SC < 10% și $\geq$ 5% [40% dintre pacienți]).

Tabelul 18. Studiul IV referitor la psoriazis – rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 săptămâni

Criteriu final	Săptămâna 16 Controlat placebo		Săptămâna 26 Controlat placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 109	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire $\geq$ 2 unități (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumab *versus* placebo

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

Hidradenită supurativă

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

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

placebo, din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească 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, 80 mg în Săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până în 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 o dată la două săptămâni sau placebo, din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească placebo în Perioada B.

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

Răspuns clinic

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

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

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

	HS Studiul I		HS Studiul II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal
Răspuns Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 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, comparativ cu cei din grupul adalimumab, au prezentat agravare a abceselor (23,0% comparativ cu respectiv 11,4%) și drenaj al fistulelor (30,0% comparativ cu respectiv 13,9%).

În Săptămâna 12 față de momentul inițial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calității vieții legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele

dermatologic privind calitatea vieții (DLQI, Studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; Studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătății fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (Studiul HS-I).

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

Tabelul 20. Procentul pacienților^a care au atins 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 aceștia au fost numărați ca pacienți fără răspuns la tratament.

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

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

Boala Crohn

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Indice de activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo. 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). În studiul BC I, 299 pacienți care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști TNF au fost randomizați în unul din patru grupuri de tratament; placebo în Săptămânile 0 și 2, 160 mg adalimumab în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2, 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2 și 40 mg în Săptămâna 0 și 20 mg în Săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienți care nu au mai 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, ori placebo în Săptămânile 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studii și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menținerea 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 la 40 mg o dată la două săptămâni, 40 mg săptămânal sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în Săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în Săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după Săptămâna 8.

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

Tabelul 21. Inducerea remisiei clinice și răspuns (procent din pacienți)

	Studiul BC I: pacienți care nu primiseră 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 inducție 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 cu antagoniști TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 22. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniști TNF.

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

Tabelul 22. Menținerea remisiei clinice și a răspunsului (procent din pacienți)

	Placebo	Adalimumab 40 mg o dată 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 Dintre cei care primeau la momentul inițial corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în Săptămâna 4, 43% dintre pacienții care au primit în continuare adalimumab au răspuns până în Săptămâna 12, comparativ cu 30% dintre pacienții care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în Săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului de întreținere până în Săptămâna 12. Continuarea tratamentului

mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct. 4.2).

117 din 276 pacienți din studiul BC I și 272 din 777 pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de cel puțin 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 scorului total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale inflamatorii privind semnele 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 Săptămânile 26 și 56 la pacienții din grupurile adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Colita ulcerativă

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) au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo.

În studiul CU-I, 390 pacienți care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști TNF au fost randomizați fie la placebo în Săptămânile 0 și 2, fie la adalimumab 160 mg în Săptămâna 0, urmat de 80 mg în Săptămâna 2, sau la adalimumab 80 mg în Săptămâna 0, urmat 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 CU-II, 248 pacienți au primit 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 primit placebo. Rezultatele clinice pentru inițierea remisiei au fost evaluate în Săptămâna 8 și pentru menținerea remisiei în Săptămâna 52.

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

Rezultatele studiului CU-II pentru populația totală de studiu sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23. Răspuns, remisie și vindecarea mucoasei în studiul CU-II (procentul de pacienți)

	Placebo	Adalimumab 40 mg o dată 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%	13%*
Săptămânile 8 și 52	(N = 140)	(N = 150)
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 este scăderea scorului Mayo cu > 3 puncte față de valoarea inițială și $> 30\%$ plus scăderea subscorului de sângerare rectală (SSR) ≥ 1 sau o valoare absolută a SSR de 0 sau 1;

* $p < 0,05$ pentru adalimumab versus placebo, comparații pereche ale rapoartelor

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

^a Dintre cei care primeau la momentul 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 prezentat vindecare a mucoasei și 20% au fost în remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile.

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

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

Rata spitalizării

Pe perioada a 52 săptămâni, în studiile CU-I și CU-II, s-au observat rate mai scăzute ale spitalizării din orice cauză și legate de CU pentru brațul de pacienți tratați cu adalimumab, comparativ cu brațul de pacienți tratați cu placebo. În grupul pacienților tratați cu adalimumab, numărul spitalizărilor din orice cauză 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 CU-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătățirea scorului Chestionarului de evaluare a bolii intestinale inflamatorii (IBDQ).

Uveită

În două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea adalimumab la pacienți adulți cu uveită intermediară, posterioară și panuveită, non-infecțioase, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau adalimumab cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu o

săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze stabile.

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

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

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

Pacienții care au finalizat Studiile UV I și UV II au fost eligibili pentru înrolarea în extensia, ne-controlată, pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue administrarea medicației de studiu după Săptămâna 78, până când au avut acces la adalimumab.

Răspuns clinic

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

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

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

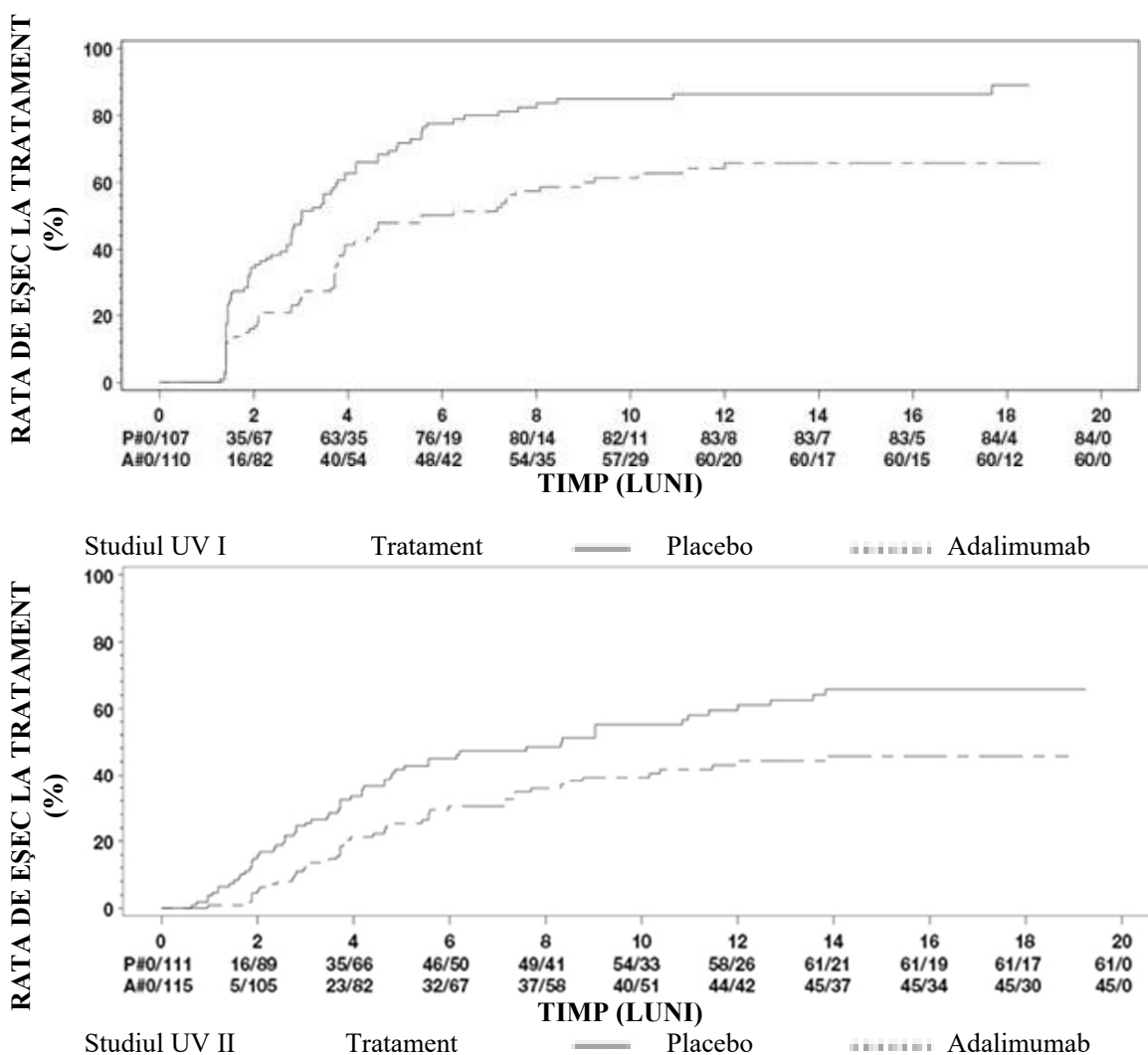
Notă: Eșecul la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV I) sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II) a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

^a RR (riscul relativ) pentru adalimumab comparativ cu placebo, din regresia proporțională a riscului, având ca factor tratamentul.

^b Valoare P bilaterală din testul de tip log rank.

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

Figura 2. Curbele Kaplan-Meier rezumând timpul până la eșec la tratament în Săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în Săptămâna 2 sau după (studiul UV II)



Notă: P# = Placebo (număr al evenimentelor/număr de pacienți cu risc); A# = Adalimumab (număr al evenimentelor/număr de pacienți cu risc).

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

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

tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieții

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

Imunogenitate

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

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

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

AJIp I

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, pe grupuri paralele la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) și grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienții din grupul fără tratament concomitent cu MTX fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puțin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienții au primit doza nemodificată de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/zi sau maximum 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg, o dată la două săptămâni timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doza minimă, medie și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 25.

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

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

Pacienții care au avut răspuns ACR 30 pediatric în Săptămâna 16 au îndeplinit condițiile să fie randomizați în faza dublu orb (DO) și au primit fie adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg, fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 săptămâni suplimentare sau până la

reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutățirea cu $\geq 30\%$ de la momentul inițial a ≥ 3 din 6 criterii principale ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulații active și o îmbunătățire cu $> 30\%$ a cel mult 1 din 6 criterii. După 32 săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienții au îndeplinit condițiile să fie înrolați în faza deschisă extinsă.

Tabelul 26. Răspunsuri ACR 30 pediatrice în studiul AJI

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultatele eficacității				
Dublu orb 32 săptămâni	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reactivarea bolii la sfârșitul celor 32 săptămâni ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Timp median până la reactivarea bolii	> 32 săptămâni	20 săptămâni	> 32 săptămâni	14 săptămâni

^a Răspunsuri ACR 30/50/70 pediatrice în Săptămâna 48 semnificativ mai mari față de cele ale pacienților din grupul placebo

^b p=0,015

^c p=0,031

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

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

AJIp II

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 și < 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienților li s-a administrat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maximum 20 mg o dată la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puțin 24 săptămâni. În timpul studiului majoritatea pacienților a utilizat concomitent metotrexat, și s-a raportat că mai puțini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

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

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei

moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maximum 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 maximum 40 mg o dată la două săptămâni subcutanat timp de încă 192 săptămâni. Obiectivul primar îl constituie modificarea procentuală de la Momentul inițial până în Săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulațiilor care au pierdut mobilitatea plus durere și/sau sensibilitate) care a fost realizată cu o scădere medie de -62,6% (modificare mediană procentuală -88,9%) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 (modificare mediană procentuală -50,0%) 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 pacienți (84%) din grupul adalimumab care au rămas în studiu. Deși nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienților au demonstrat o îmbunătățire clinică a obiectivelor secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații dureroase (NAD), numărul articulațiilor tumefiate (NAT), răspuns ACR 50 pediatric și răspuns ACR 70 pediatric.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumab a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat la 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un Scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau $> 20\%$ acoperire a suprafeței corporale (SC) sau $> 10\%$ acoperire SC cu leziuni foarte groase sau Indicele de severitate și extindere a psoriazisului (PASI) ≥ 20 sau PASI ≥ 10 cu acoperire 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 răspunsuri pozitive de eficacitate (de exemplu, PASI 75) decât cei randomizați la 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 27. 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 (adică o agravare a PGA cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9% (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6% (10 din 19 subiecți).

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

Hidradenita supurativă la adolescenți

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu adalimumab la pacienții adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumab în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită bazându-se pe

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

Boală Crohn 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 și adolescenți (PCDAI) scor > 30. Trebuia ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. Se putea ca pacienții 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 momentul respectiv, la tratament de întreținere cu doza redusă sau cu doza standard, cum sunt prezentate în Tabelul 28.

Tabelul 28. Tratament de întreținere

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

Rezultatele privind eficacitatea

Obiectivul primar a fost remisia clinică în Săptămâna 26, definită ca scorul PCDAI ≤ 10.

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

Tabelul 29. Studiul BC la copii și adolescenți– remisie clinică și răspuns PCDAI

	Doză standard 40/20 mg o dată la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg la o dată 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 comparația între doza standard *versus* doza redusă.

Tabelul 30. Studiul BC la copii și adolescenți – întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisia fistulei

	Doză standard 40/20 mg o dată la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg o dată 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 comparația între doza standard *versus* doza redusă.

² Tratamentul cu medicamente imunosupresoare a putut fi întrerupt numai în sau după Săptămâna 26, 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 semnificative statistic și clinic față de valorile inițiale au fost, de asemenea, observate în ambele grupuri de tratament pentru parametrii de calitate a vieții (inclusiv IMPACT III).

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

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament cu adalimumab în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a designului studiului, ceilalți 16 pacienți înrolați în perioada de inducție au primit tratament în regim deschis cu adalimumab la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În Săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) o dată pe săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) o

dată la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

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

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

Rezultatele privind eficacitatea

Obiectivele primare asociate în studiul au fost remisia clinică conform PMS (definită ca $PMS \leq 2$ și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.

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

Tabelul 31. Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab^a Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și în Săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2

^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2

Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6

Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) la pacienții care au avut răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucosală conform FMS (definită ca un subscor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără tratament cu corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de adalimumab în regim dublu-orb de maximum 40 mg o dată la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg o dată pe săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 32).

Tabelul 32. Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab^a Maximum 40 mg o dată la două săptămâni N = 31	Adalimumab^b Maximum 40 mg o dată pe săptămână N = 31
Remisie clinică la pacienții care au avut răspuns conform PMS în Săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut răspuns conform PMS în Săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucosală la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în Săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisie fără tratament cu corticosteroizi la pacienții care au avut răspuns conform PMS în Săptămâna 8 ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) o dată la două săptămâni

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) o dată pe săptămână

^c La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial

Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52

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

Tabelul 33. Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Adalimumab^a Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Adalimumab^d Maximum 40 mg o dată la două săptămâni N = 31	Adalimumab^e Maximum 40 mg o dată pe săptămână N = 31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut răspuns conform PMS în Săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)

Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut răspuns conform PMS în Săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
---	---------------	---------------

- ^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
- ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
- ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2
- ^d Adalimumab 0.6 mg/kg (maximum 40 mg) o dată la două săptămâni
- ^e Adalimumab 0.6 mg/kg (maximum 40 mg) o dată pe săptămână

Nota 1: Ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6

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

Nota 3: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52

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

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu adalimumab.

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

Uveită la copii și adolescenți

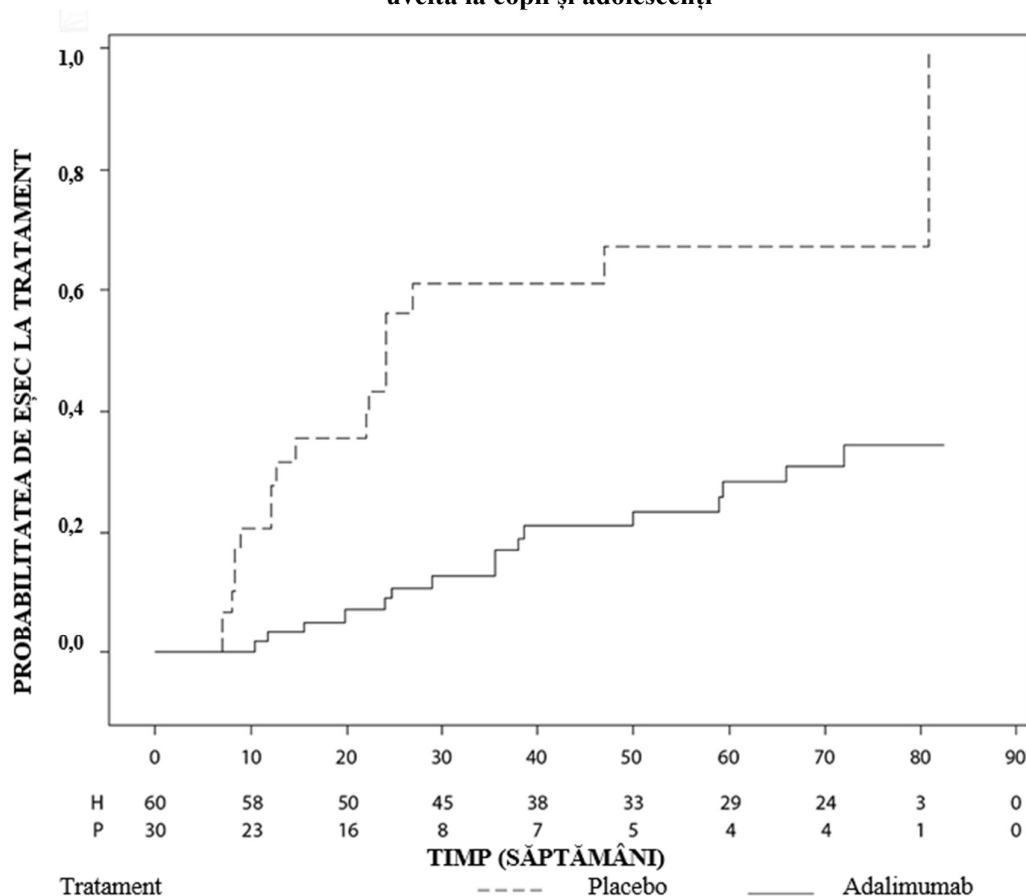
Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, la 90 pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu uveită anterioară noninfecțioasă activă asociată cu AJI care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12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

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

Răspuns clinic

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

Figura 3. Curbele Kaplan-Meier rezumând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii și adolescenți



Notă: P = placebo (număr pacienți cu risc); H = adalimumab (număr pacienți cu risc).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab au fost lente, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (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 o dată la două săptămâni, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă (PR), în starea de echilibru, concentrația minimă înainte de următoarea doză a fost, în medie, 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). În starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg o dată la două săptămâni și săptămânal.

După administrarea subcutanată a 24 mg/m^2 (doza maximă de 40 mg) o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJI) care aveau vârsta între 4 și 17 ani, în starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în

medie, (valori măsurate din Săptămâna 20 până în Săptămâna 48) de $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (CV 102%) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat și de $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (CV 47,7%) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienții cu AJI poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la < 4 ani sau de 4 ani și peste și greutatea < 15 kg, care au primit doza de adalimumab 24 mg/m², în starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie, de $6 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m² (maximum 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, în starea de echilibru, concentrația serică minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie, (valori măsurate în Săptămâna 24) de $8,8 \pm 6,6$ µg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de $11,8 \pm 4,3$ µg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea a 40 mg adalimumab subcutanat o dată la două săptămâni la pacienți adulți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică, în starea de echilibru, concentrația minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză în Săptămâna 68 a fost, în medie $\pm$ DS, de $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

La pacienții adulți cu psoriazis, în starea de echilibru, concentrația serică minimă înainte de următoarea doză a fost, în medie, de 5 µg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) o dată la două săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic, în starea de echilibru, concentrația minimă a adalimumabului înainte de următoarea doză a fost, în medie $\pm$ DS, de $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV).

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

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

La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații serice minime de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 µg/ml pe parcursul perioadei de inducție 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 serice minime de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml pe parcursul perioadei de inducție. S-a observat, la pacienții cu boală Crohn care au primit o doză de întreținere adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, că în starea de echilibru se obține o medie a concentrațiilor minime înainte de următoarea doză de aproximativ 7 µg/ml.

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducție de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în Săptămânile 0 și respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În Săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcție de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg o dată la două

săptămâni), fie la doza redusă (20/10 mg o dată la două săptămâni). Media ($\pm$ DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab înainte de următoarea doză 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 înainte de următoarea doză 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. Media concentrațiilor minime înainte de următoarea doză a fost menținută la pacienții care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienții care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentrațiile serice medii ($\pm$ DS) 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).

Pe parcursul perioadei de inducție, 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 serice minime ale adalimumab înainte de următoarea doză, de aproximativ 12 $\mu\text{g/ml}$. S-a observat, la pacienții cu colită ulcerativă care au primit o doză de întreținere adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, că în starea de echilibru se obține o medie a concentrațiilor minime înainte de următoarea doză de aproximativ 8 $\mu\text{g/ml}$.

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

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

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

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg o dată la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg săptămânal (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, pacienți adolescenți cu HS și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

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

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

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 pacienți cu PR au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creșterea greutateii 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. S-a constatat că nivelurile concentrațiilor serice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) sunt mai mici la pacienții cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat monohidrat de L-histidină
Zaharoză
Edetat disodic dihidrat
L-metionină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Seringă preumplută sau pen-ul Amsparity se poate păstra la temperaturi de până la maximum 30 °C pentru o perioadă de până la 30 zile. Seringă sau stiloul injector (pen) trebuie protejată/protejat de lumină și aruncată/aruncat dacă nu se utilizează în perioada de 30 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Amsparity 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Amsparity 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută de unică folosință (sticlă de tip I) cu un dop al pistonului (din cauciucclorobutilic) și un ac cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Cutii cu:

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

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

Amsparity 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut de unică folosință ce conține o seringă preumplută, pentru utilizarea de către pacient. Seringa din interiorul stiloului injector (pen) este fabricată din sticlă de tip 1, are un dop al pistonului (din cauciuc clorobutilic) și un ac cu capac pentru ac (din elastomer termoplastic).

Cutii cu:

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amsparity 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

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

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 Februarie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 septembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

07 ianuarie 2025

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