ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka (dawka pojedyncza) zawiera 20 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu (50 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu (50 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu (50 mg/ml).

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (SureClick)

Przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs), w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt AMGEVITA można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Produkt AMGEVITA stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej DMARDs okazała się niewystarczająca. Produkt AMGEVITA można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Adalimumab nie był badany u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, lub gdy nie było ono tolerowane (patrz punkt 5.1).

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane DMARDs, okazała się niewystarczająca. Produkt AMGEVITA zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby (patrz punkt 5.1) oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapię lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (*Hidradenitis Suppurativa*, HS)

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i (lub) 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego rodzaju leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub, gdy jest ono nietolerowane, lub u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem AMGEVITA powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt AMGEVITA jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA

skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą (patrz punkt 4.4). Pacjenci leczeni produktem AMGEVITA powinni otrzymać „Kartę Przypominającą dla Pacjenta”.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt AMGEVITA, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem AMGEVITA należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu, podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem AMGEVITA należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem AMGEVITA można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami modyfikującymi przebieg choroby, patrz punkty 4.4 i 5.1.

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem AMGEVITA podawanym w dawce 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Z dostępnych danych dotyczących adalimumabu wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Przerwanie podawania leku

Może być konieczne przerwanie podawania leku, np. przed zabiegiem chirurgicznym, lub jeśli wystąpi ciężkie zakażenie.

Dostępne dane sugerują, że wznowienie podawania adalimumabu, po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej powodowało taką samą odpowiedź kliniczną, a profil bezpieczeństwa był podobny jak w okresie przed przerwaniem podawania leku.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Łuszczyca

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem AMGEVITA podawanym w dawce 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu AMGEVITA w dawce 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1). Jeśli osiągnie się wystarczającą odpowiedź na leczenie dawką 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, można następnie zmniejszyć dawkowanie do 40 mg co drugi tydzień.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Zalecany schemat dawkowania produktu AMGEVITA u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) to początkowo 160 mg w 1. dniu (podawane jako cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg podawane jednego dnia). Dwa tygodnie później (29. dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (podawane jako dwa wstrzyknięcia po 40 mg jednego dnia). Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem AMGEVITA można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem AMGEVITA pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu AMGEVITA 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długofalową terapią (patrz punkt 5.1).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu AMGEVITA w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg w 2. tygodniu (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu AMGEVITA a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu AMGEVITA. Doświadczenie związane ze wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem AMGEVITA 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg produktu AMGEVITA co drugi tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Zalecana dawka produktu AMGEVITA w schemacie leczenia indukcyjnego dla dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Po leczeniu indukcyjnym zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

W okresie leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w danym kraju.

U niektórych pacjentów, którzy wykazują zmniejszenie odpowiedzi na leczenie dawką 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg produktu AMGEVITA co tydzień lub 80 mg produktu AMGEVITA co drugi tydzień.

Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2 – 8 tygodni leczenia. Nie zaleca się kontynuacji leczenia produktem AMGEVITA u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi w tym okresie.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej dawka 40 mg, podawana co drugi tydzień. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia wyłącznie adalimumabem jest ograniczone. Leczenie produktem AMGEVITA można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem AMGEVITA, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długofalowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania adalimumabu w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat

Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku od 2 lat jest zależna od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 1). Produkt AMGEVITA podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1. Dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
10 kg do < 30 kg	20 mg co drugi tydzień
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień

Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku od 6 lat w zależności od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 2). Produkt AMGEVITA podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
15 kg do < 30 kg	20 mg co drugi tydzień
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień

Adalimumabu nie badano u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku poniżej 6 lat.

Łuszczycowe zapalenie stawów i osiowa spondyloartropatia, w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Stosowanie adalimumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) w wieku od 4 do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 3). Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 3. Dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
15 kg do < 30 kg	Dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 20 mg podawane co drugi tydzień
≥ 30 kg	Dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podawane co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja leczenia dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Jeśli wskazane jest powtórne leczenie produktem AMGEVITA, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i czasu trwania leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) oceniano przez średnio 13 miesięcy.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży (w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg)

Nie ma badań klinicznych z adalimumabem u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie produktu AMGEVITA u tych pacjentów ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu AMGEVITA to 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na produkt AMGEVITA w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem AMGEVITA można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem AMGEVITA pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu AMGEVITA.

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią (patrz dane dotyczące dorosłych pacjentów w punkcie 5.1).

Stosowanie produktu AMGEVITA u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 4). Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 4. Dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Masa ciała pacjenta	**Dawka indukcyjna**	**Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia**
< 40 kg	40 mg w tygodniu 0. i 20 mg w 2. tygodniu Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: 80 mg w tygodniu 0. i 40 mg w 2. tygodniu	20 mg co drugi tydzień

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia
≥ 40 kg	80 mg w tygodniu 0. i 40 mg w 2. tygodniu Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0. i 80 mg w 2. tygodniu	40 mg co drugi tydzień

U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, może być korzystne zwiększenie dawki:
< 40 kg: 20 mg co tydzień
≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie do 12. tygodnia.

Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w wieku od 6 do 17 lat, ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 5). Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 5. Dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca, począwszy od 4. tygodnia*
< 40 kg	80 mg w 0. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu) oraz 40 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 40 mg)	40 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	160 mg w 0. tygodniu (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu)	80 mg co drugi tydzień

* Pacjenci pediatryczni, którzy ukończyli 18 lat podczas leczenia produktem AMGEVITA, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką podtrzymującą.

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż 8 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali oznak odpowiedzi na leczenie w tym okresie.

Stosowanie produktu AMGEVITA u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka w wieku od 2 lat jest zależna od masy ciała pacjenta (Tabela 6). Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

U dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka nie ma doświadczenia w leczeniu produktem AMGEVITA bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

Tabela 6. Dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka

Masa pacjenta	**Schemat dawkowania**
< 30 kg	20 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem

Rozpoczynając leczenie produktem AMGEVITA, dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów < 30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej produktu AMGEVITA u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu AMGEVITA u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność produktu

W celu ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem AMGEVITA. Wydalanie adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem AMGEVITA nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza,

przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem AMGEVITA (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne).*

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem AMGEVITA wystąpi nowe zakażenie, należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu AMGEVITA należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu AMGEVITA u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną: zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej") gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu, dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w Karcie Przypominającej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem AMGEVITA (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

W przypadku podejrzewania utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu AMGEVITA, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu AMGEVITA należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem AMGEVITA lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna ciężka choroba ogólnoustrojowa ze współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu AMGEVITA. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF, w tym adalimumab wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem AMGEVITA, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów, będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu AMGEVITA i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu AMGEVITA u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu AMGEVITA, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano niecięższe reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Zgłaszano ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksję po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu AMGEVITA i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych adalimumabem nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży, leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania adalimumabu wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu AMGEVITA. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem AMGEVITA (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu AMGEVITA u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą, leczonych w przeszłości metodą PUVA należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem AMGEVITA. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, zgłaszano również czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgłaszano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) albo pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać, w regularnych odstępach czasu, badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt AMGEVITA należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem AMGEVITA u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni produktem AMGEVITA mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na produkt AMGEVITA w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki produktu AMGEVITA w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt AMGEVITA u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). AMGEVITA jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem AMGEVITA u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem AMGEVITA może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długofalowego leczenia produktem AMGEVITA na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem AMGEVITA u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem AMGEVITA (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania produktu AMGEVITA w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu AMGEVITA z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem AMGEVITA należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że adalimumab nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 lat (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 lat (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,8 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie

przeciwciał było mniejsze, gdy adalimumab podawano z metotreksatem w porównaniu ze stosowaniem w monoterapii. Podawanie adalimumabu bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu AMGEVITA i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF").

Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu AMGEVITA i abataceptu (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF").

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie w ciągu najmniej pięciu miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu AMGEVITA.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2 100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu, w tym ponad 1 500 ciąż narażonych w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Do prospektywnych rejestrów kohortowych włączono 257 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) leczonych adalimumabem przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego żywego noworodka z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z ChLC leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChLC (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice bazowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń, nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie raportowano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ metodologiczne ograniczenia badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNFα, adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Produkt AMGEVITA należy stosować w okresie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego, u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka kobiecego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku kobiecym w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie białka immunoglobuliny G przechodzą wewnątrzjelitową proteolizę i mają niską biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt AMGEVITA może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

AMGEVITA może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu AMGEVITA mogą wystąpić zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub dłużej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych, kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak AMGEVITA, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu zgłaszano również powodujące zgon i zagrażające życiu zakażenia (w tym posocznicę, zakażenia oportunistyczne i gruźlicę), reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaite nowotwory złośliwe (w tym białaczkę, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Zgłaszano również ciężkie zaburzenia hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach

demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Na ogół typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 7. poniżej działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie Układ/narząd oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 7. Działania niepożądane

Układ/narząd	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
	Niezbyt często	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie *Mycobacterium avium complex*), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków[1)]

Układ/narząd	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Często	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
	Niezbyt często	chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak**
	Rzadko	białaczka[1)]
	Częstość nieznana	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy[1)], rak z komórek Merkla (neuroendokrynny nowotwór złośliwy skóry)[1)], mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	Często	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
	Niezbyt często	samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	sarkoidoza[1)], zapalenie naczyń
	Rzadko	anafilaksja[1)]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zwiększenie stężenia lipidów
	Często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność

Układ/narząd	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	bóle głowy
	Często	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
	Niezbyt często	udar mózgu[1)], drżenia mięśniowe, neuropatia
	Rzadko	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)[1)]
Zaburzenia oka	Często	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
	Niezbyt często	podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	głuchota, szumy uszne
Zaburzenia serca*	Często	tachykardia
	Niezbyt często	zawał mięśnia sercowego[1)], zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak
	Niezbyt często	tętniak aorty, niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*	Często	astma, duszność, kaszel
	Niezbyt często	zator tętnicy płucnej[1)], śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy[1)]
	Rzadko	zwłóknienie płuc[1)]

Układ/narząd	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	bóle brzucha, nudności i wymioty
	Często	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
	Niezbyt często	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy
	Rzadko	perforacja jelita[1)]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Niezbyt często	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B[1)], autoimmunologiczne zapalenie wątroby[1)]
	Częstość [illegible]	niewydolność wątroby[1)]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	Często	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczyca krostkowa dłoni i stóp)[1)], pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie[1)], świąd
	Niezbyt często	poty nocne, blizna
	Rzadko	rumień wielopostaciowy[1)], zespół Stevensa-Johnsona[1)], obrzęk naczynioruchowy[1)], zapalenie naczyń skóry[1)], liszajowate zmiany skórne[1)] liszajowate zmiany skórne (swędząca
	Częstość nieznana	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego[1)]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
	Niezbyt często	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy
	Rzadko	zespół toczniopodobny[1)]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zaburzenia czynności nerek, krwiomocz
	Niezbyt często	oddawanie moczu w nocy

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka[1)]
	Niezbyt często	zapalenie
Badania diagnostyczne*	Często	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Częstość	zwiększenie masy ciała[2)]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	zaburzenia gojenia

* dodatkowe informacje znaleźć można w punktach 4.3, 4.4 i 4.8
** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby
[1)] w tym dane z doniesień spontanicznych
[2)] W okresie leczenia trwającego 4–6 miesięcy w przypadku adalimumabu średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej wynosiła 0,3–1,0 kg we wskazaniach do stosowania u osób dorosłych, a w przypadku placebo (minus) -0,4–0,4 kg. W długotrwałych badaniach przedłużonych ze średnim czasem narażenia wynoszącym około 1–2 lat i bez grupy kontrolnej, obserwowano też zwiększenie masy ciała o 5–6 kg, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm warunkujący to działanie nie jest w pełni wyjaśniony, ale może mieć związek z przeciwzapalnym działaniem adalimumabu.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych leczonych adalimumabem raz w tygodniu był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka leczonych adalimumabem co drugi tydzień był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia [rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk] w porównaniu z 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

Zakażenia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjento-rok u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjento-rok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim

zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie adalimumabu po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjento-rok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjento-rok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych, dzieci i młodzieży, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydioidomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów, należących do populacji dzieci i młodzieży podczas badań klinicznych po zastosowaniu adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych), w których narażenie wynosiło 655,6 pacjento-lat. Ponadto nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 192 pacjentów podczas badań klinicznych adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w których narażenie wynosiło 498,1 pacjento-lat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy narażeniu wynoszącym 80,0 pacjento-lat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 93 pacjentów przy narażeniu wynoszącym 65,3 pacjento-lat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży podczas badania klinicznego adalimumabu u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie narażenie wynosiło 58,4 pacjento-lat.

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych adalimumabu u dorosłych, trwających co najmniej 12 tygodni u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 pacjento-lat u 5 291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu ze współczynnikiem 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 pacjento-lat u 3 444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Wśród tych przypadków raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone otwarte badania nad adalimumabem stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 pacjentów i ponad 26 439 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1 000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik

występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1 000 pacjento-lat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1 000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu adalimumabu do obrotu od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany spontanicznie współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1 000 pacjento-lat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1 000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3 441 leczonych produktem adalimumab, we wszystkich badaniach dotyczących stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek ani objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, w których okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych odnotowano zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych u 6,1% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze. W większości przypadków zwiększenie aktywności AlAT obserwowano podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu. W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów nie odnotowano zwiększenia aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w których okres kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,9% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W czasie do 52 tygodni leczenia, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 początkowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą), w których okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,8% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawki początkowe 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu, a następnie począwszy od 4. tygodnia 40 mg co tydzień) u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w okresie kontrolnym trwającym od 12. do 16. tygodnia zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 0,3% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg co drugi tydzień) u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, leczonych przez okres do 80 tygodni, z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni, odpowiednio u pacjentów leczonych adalimumabem i u pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne.

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III adalimumabu, u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (n=93), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (n=31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień (n=32), podawanych po dawkach indukcyjnych zależnych od masy ciała wynoszących 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (n=63) lub po dawkach indukcyjnych 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (n=30), zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 1,1% (1/93) pacjentów.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach pacjenci ze zwiększoną aktywnością AlAT nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przemijające i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, w tym autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym adalimumabem i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu ze stosowaniem adalimumabu w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż dawka zalecana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Kod ATC: L04AB04

AMGEVITA jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC_{50} wynosi 0,1-0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu adalimumabu zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Po leczeniu adalimumabem obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF-α. Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

W badaniach klinicznych adalimumab oceniono u ponad 3 000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy.

W badaniu I w RZS oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg adalimumabu lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II w RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Podawano im adalimumab w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub adalimumab co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nieotrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków modyfikujących przebieg choroby.

W badaniu III w RZS oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat, u których metotreksat w dawce 12,5 do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu w dawce 10 mg co tydzień. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg adalimumabu co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg adalimumabu co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia 457 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie adalimumabu 40 mg/matotreksatu co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniu IV w RZS u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci albo nigdy nie przyjmowali innych leków modyfikujących przebieg choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak: metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg adalimumabu lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V w RZS oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia adalimumabem 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, adalimumabem 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia 497 pacjentów włączono do fazy otwartej stanowiącej kontynuację badania, w której 40 mg adalimumabu podawano co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III w RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V w RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III w RZS były również zmiany w jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

W badaniach I, II i III w RZS odsetek pacjentów leczonych adalimumabem, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Badanie I w RZS[a]**		Badanie II w RZS[a]**	Badanie III w RZS[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 miesięcy	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

Badanie I w RZS w 24. tygodniu, badanie II w RZS w 26. tygodniu, badanie III w RZS w 24. i 52. tygodniu
40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień
MTX = metotreksat; NA = nie dotyczy
** $p < 0,01$, adalimumab w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV w RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, wskaźnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)] poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniu III w RZS poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

W fazie otwartej stanowiącej przedłużenie badania III w RZS, u większości pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w skali ACR odpowiedź ta utrzymywała się podczas obserwacji prowadzonej przez okres do 10 lat. 114 z 207 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie przez 5 lat. Spośród nich, u 86 pacjentów (75,4%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 72 pacjentów (63,2%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 41 pacjentów (36%) – odpowiedź 70 w skali ACR. 81 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Spośród nich, u 64 pacjentów (79,0%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 56 pacjentów (69,1%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 43 pacjentów (53,1%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W badaniu IV w RZS odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych adalimumabem plus standardowe leczenie była istotnie statystycznie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo plus standardowe leczenie ($p < 0,001$).

W badaniach I-IV w RZS pacjenci leczeni adalimumabem osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu z grupą otrzymującą placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V w RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i adalimumab w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 9).

Tabela 9. Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V w RZS (odsetek pacjentów)

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

p[a] - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
p[b] - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
p[c] - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. Z 542 pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień, 170 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Z tych pacjentów 154 pacjentów (90,6%) wykazało odpowiedź 20 w skali ACR, 127 pacjentów (74,7%) wykazało odpowiedź 50 w skali ACR i 102 pacjentów (60,0%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 (CRP) < 2,6] w porównaniu z 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab w monoterapii. Leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i adalimumabu w monoterapii ($p < 0,001$), jeśli brać pod uwagę osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznanym umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$). Z 342 uczestników badania, którym pierwotnie przydzielono leczenie adalimumabem w monoterapii lub leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, a następnie włączono ich do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Spośród nich, jak poinformowano, 109 (63,7%) uczestników pozostawało w remisji choroby po upływie 10 lat.

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III w RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych adalimumabem wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score - TSS) i jej składowych, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni adalimumabem i metotreksatem wykazali w badaniu radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 10).

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby będącym kontynuacją badania III w RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w tej podgrupie pacjentów. Po 8 latach 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniono radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniono radiologicznie. Spośród tych pacjentów 40 nie

wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 10. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III w RZS

	Placebo/ MTX[a]	**Adalimumab/ MTX 40 mg co drugi tydzień**	**Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95% przedział**	**Wartość p**
Całkowita skala Sharpa	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Skala oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skala oceny ZSS[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] MTX = metotreksat
[b] 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i adalimumabem
[c] na podstawie analizy rang
[d] ZSS – zwężenie szpar stawowych

W badaniu V w RZS, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz Tabela 11).

Tabela 11. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V w RZS

	MTX n = 257 (95% przedział ufności)	**Adalimumab n = 274 (95% przedział**	**Adalimumab/MTX n = 268 (95% przedział**	**Wartość p[a]**	**Wartość p[b]**	**Wartość p[c]**
Całkowita skala Sharpa	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala oceny nadżerek	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p[a] Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
p[b] Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
p[c] Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez postępu choroby (zmiana wartości wyjściowej zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa ≤ 0,5) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu ze stosowaniem metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, p < 0,001) i adalimumabu w monoterapii (odpowiednio 50,7%, p < 0,002 i 44,5%, p < 0,001).

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS w 10. roku średnia zmiana wartości wyjściowych w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie odpowiednio metotreksatem w monoterapii, adalimumabem w monoterapii i terapię skojarzoną adalimumabem i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i stan czynnościowy

Związaną ze stanem zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia" (ang. Health Assessment Questionnaire-HAQ) w czterech oryginalnych, odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach

klinicznych i stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III w RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie, większej poprawy początkowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu z placebo, a w badaniu III w RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia" (ang. Short Form Health Survey – SF-36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego" (ang. Physical Component Summary - PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

W badaniu III w RZS, prowadzonym metodą otwartej próby, u większości pacjentów, którzy osiągnęli poprawę sprawności fizycznej i kontynuowali leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V w RZS, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i adalimumabu w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano adalimumab 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowalająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie lekami modyfikującymi przebieg choroby, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania (n = 215, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16., lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nieodpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu I w ZZSK z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 12).

Tabela 12. Odpowiedzi skuteczności w badaniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie I w ZZSK Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych

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

***, ** Statystycznie istotne, gdy p < 0,001, < 0,01 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

[a] Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of Spondyloarthritis International Society, ASAS)

[b] Wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF-36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

Podobne tendencje (nie wszystkie istotne statystycznie) obserwowano w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym II w ZZSK z podwójnie ślepą próbą u 82 dorosłych pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Bezpieczeństo i skuteczność adalimumabu oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych (nr-axSpA). Badanie nr-axSpA I oceniało pacjentów z aktywną nr-axSpA. Badanie nr-axSpA II było badaniem wycofania leczenia u pacjentów z aktywną nr-axSpA, którzy osiągnęli remisję podczas leczenia adalimumabem w fazie otwartej badania.

Badanie nr-axSpA I

W badaniu nr-axSpA I adalimumab 40 mg co drugi tydzień oceniano u 185 pacjentów w randomizowanym, trwającym 12 tygodni, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów z aktywną nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] wynosiła 6,4 dla pacjentów leczonych adalimumabem i 6,5 dla pacjentów otrzymujących placebo), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 1 NLPZ lub nietolerancję ≥ 1 NLPZ lub mieli przeciwwskazanie do stosowania NLPZ.

W chwili włączenia do badania 33 (18%) pacjentów leczono równocześnie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, a 146 (79%) pacjentów NLPZ. Po okresie

podwójnie ślepej próby nastąpił okres badania otwartego, podczas którego pacjenci otrzymywali adalimumab 40 mg co drugi tydzień podskórnie przez dodatkowo do 144 tygodni. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo (patrz Tabela 13).

Tabela 13. Skuteczność odpowiedzi w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA I

Podwójnie ślepa próba odpowiedź w 12. tygodniu	**Placebo (n = 94)**	**Adalimumab n = 91**
ASAS[a]40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS częściowa remisja	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c, d, e]	-0,3	-1,0***
ASDAS nieaktywna choroba	4%	24%***
hs-CRP[d, f, g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] badanie MRI stawów krzyżowo-biodrowych[d, i]	-0,6	-3,2**
SPARCC badanie MRI kręgosłupa[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] ASAS = Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
[b] BASDAI = wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
[c] ASDAS = skala aktywności w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] średnia zmiana w porównaniu z wartością początkową
[e] n = 91 placebo i n = 87 adalimumab
[f] hs-CRP = wysoko czułe białko C-reaktywne (mg/l) (ang. high sensitivity C-Reactive Protein)
[g] n = 73 placebo i n = 70 adalimumab
[h] SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n = 84 placebo i adalimumab
[j] n = 82 placebo i n = 85 adalimumab
***, **, * różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001, < 0,01 i < 0,05 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych utrzymywała się podczas leczenia adalimumabem do 156. tygodnia włącznie.

Zahamowanie procesu zapalnego

Istotna poprawa objawów przedmiotowych zapalenia mierzona stężeniem hs-CRP oraz w badaniu metodą rezonansu magnetycznego zarówno stawów krzyżowo-biodrowych, jak i kręgosłupa utrzymywała się u pacjentów leczonych adalimumabem do odpowiednio 156. i 104. tygodnia włącznie.

Jakość życia i stan czynnościowy

Zależną od stanu zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano stosując kwestionariusze HAQ-S (ang. Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies – kwestionariusz oceny zdrowia w spondyloartropatiach) i SF-36. W porównaniu z placebo stosowanie adalimumabu dało istotnie większą poprawę w całkowitej ocenie punktowej HAQ-S i ocenie punktowej składowej fizycznej (ang. Physical Component Score, PCS) kwestionariusza SF-36, od wartości początkowych do 12. tygodnia. Poprawa związanej ze zdrowiem jakości życia i sprawności fizycznej utrzymywała się w otwartym badaniu kontynuacyjnym do 156. tygodnia włącznie.

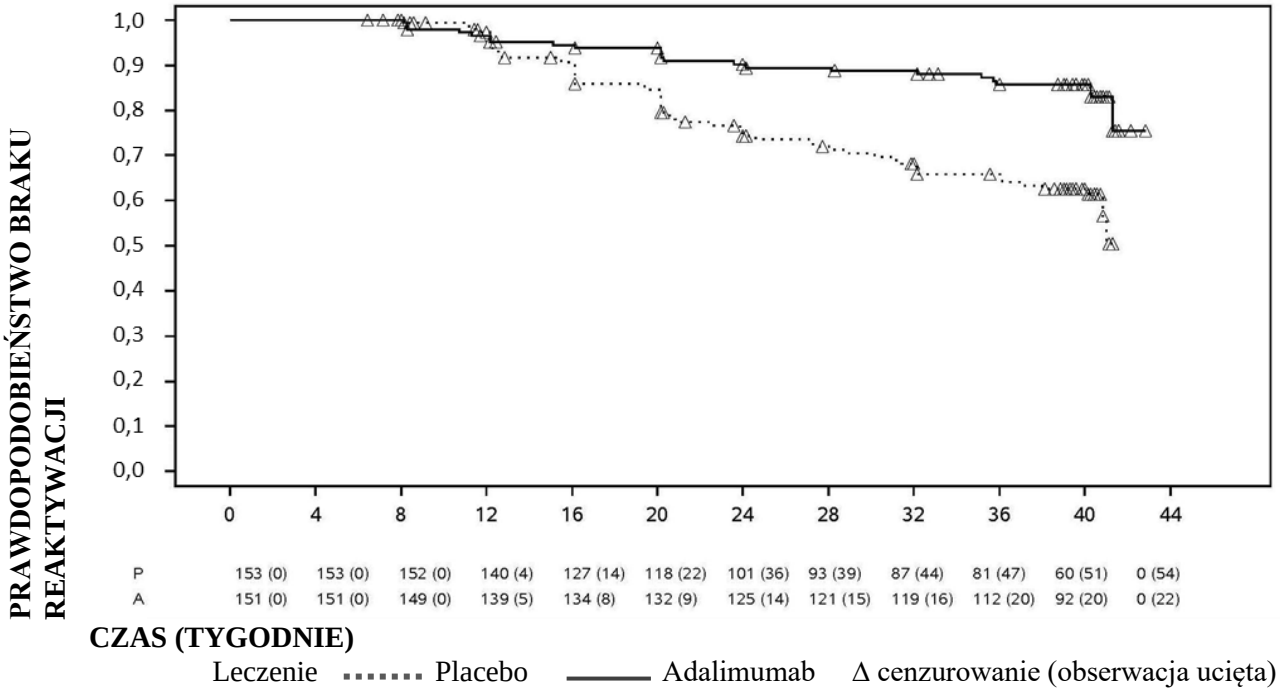
Badanie nr-axSpA II

Sześćset siedemdziesięciu trzech (673) pacjentów z aktywną nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [BASDAI] wynosiła 7,0) którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancję lub mieli przeciwwskazanie do stosowania NLPZ, zostało włączonych w

fazie otwartej badania nr-axSpA II, podczas którego otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 28 tygodni. Pacjenci ci mieli także obiektywne dowody zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub kręgosłupa w badaniu MRI lub podwyższony poziom hs-CRP. Pacjenci, którzy osiągnęli trwałą remisję przez co najmniej 12 tygodni (n=305) (ASDAS < 1,3 w tygodniu 16., 20., 24. i 28.) podczas fazy otwartej badania, zostali następnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kontynuację leczenia adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień (n=152) lub placebo (n=153) przez dodatkowe 40 tygodni w kontrolowanym placebo okresie z podwójnie ślepą próbą (całkowity czas trwania badania 68 tygodni). Pacjenci, u których wystąpiła reaktywacja choroby w okresie badania z podwójnie ślepą próbą mogli stosować adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień w leczeniu ratującym przez co najmniej 12 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów bez reaktywacji w 68. tygodniu badania. Reaktywacja była definiowana jako ASDAS ≥ 2,1 przez dwie kolejne wizyty w odstępie czterech tygodni. W porównaniu z placebo, większy odsetek pacjentów przyjmujących adalimumab nie wykazywał reaktywacji choroby w fazie badania z podwójnie ślepą próbą (70,4% w porównaniu z 47,1%, p < 0,001) (Rycina 1).

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do braku reaktywacji w badaniu nr-axSpA II



Uwaga: P = Placebo [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)]; A = Adalimumab [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)].

Spośród 68 pacjentów przydzielonych do grupy wycofania z leczenia, u których wystąpiła reaktywacja choroby, 65 ukończyło 12 tygodni leczenia ratującego adalimumabem, z czego 37 (56,9%) ponownie osiągnęło remisję (ASDAS <1,3) po 12 tygodniach wznowienia leczenia otwartego.

W 68. tygodniu pacjenci otrzymujący kontynuację leczenia adalimumabem wykazali istotną statystycznie większą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA w porównaniu z pacjentami przydzielonymi do badania wycofania z leczenia w okresie podwójnie ślepej próby (Tabela 14).

Tabela 14. Skuteczność odpowiedzi w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA II

Podwójnie ślepa próba **Odpowiedź w 68. tygodniu**	**Placebo** **n=153**	**Adalimumab** **n=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] częściowa remisja	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] nieaktywna choroba	33,3%	57,2%***
Częściowa reaktywacja[d]	64,1%	40,8%***

[a] Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of SpondyloArthritis International Society)
[b] Wartość początkowa definiowana jako wartość początkowa w fazie otwartej badania, w której pacjenci mieli aktywną chorobę.
[c] ASDAS = skala aktywności w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] Częściowa reaktywacja definiowana jako ASDAS ≥ 1,3 ale < 2,1 przez 2 kolejne wizyty.
***, ** różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001 i < 0,01 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, badano stosowanie adalimumabu 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badania I i II w ŁZS. W badaniu I w ŁZS trwającym 24 tygodnie, leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu II w ŁZS trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby. Po zakończeniu obydwu badań, 383 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, będącego ich przedłużeniem, w którym adalimumab 40 mg podawano co drugi tydzień.

Brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność adalimumabu u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa ze względu na małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.

Tabela 15. Odpowiedź w skali ACR w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

	Badanie I w ŁZS		**Badanie II w ŁZS**	
Odpowiedź	**Placebo** **n = 162**	**Adalimumab** **n = 151**	**Placebo** **n = 49**	**Adalimumab** **n = 51**
ACR 20				
12. tydzień	14%	58%***	16%	39%*
24. tydzień	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. tydzień	4%	36%***	2%	25%***
24. tydzień	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. tydzień	1%	20%***	0%	14%*
24. tydzień	1%	23%***	N/A	N/A

*** - p < 0,001 dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo
* - p < 0,05 dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo;
N/A - nie dotyczy

W badaniu I w ŁZS odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W będącym jego przedłużeniem badaniu, prowadzonym metodą otwartej próby odpowiedzi w skali ACR utrzymywały się przez okres do 136 tygodni.

Zmiany radiologiczne oceniano w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów. Zdjęcia rentgenowskie dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano wyjściowo i w 24. tygodniu w czasie badania metodą podwójnie ślepej próby, gdy pacjenci otrzymywali adalimumab lub placebo oraz w 48. tygodniu, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w otwartej próbie. Stosowano modyfikowaną całkowitą skalę Sharpa (mTSS), która obejmowała dystalne stawy międzypaliczkowe (tzn. nie była taka sama jak skala TSS stosowana w ocenie reumatoidalnego zapalenia stawów).

Leczenie adalimumabem w porównaniu z placebo zmniejszyło szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów mierzoną zmianą w stosunku do wartości początkowej mTSS (średnia ± SD), która wynosiła 0,8 ± 2,5 w grupie otrzymującej placebo (w 24. tygodniu) w porównaniu z 0,0 ± 1,9 ($p < 0,001$) w grupie otrzymującej adalimumab (w 48. tygodniu).

Spośród osób leczonych adalimumabem bez wykazanego radiologicznie postępu choroby od oceny początkowej do 48. tygodnia (n = 102), u 84% nadal nie wykazano radiologicznie postępu choroby do 144. tygodnia leczenia włącznie. W 24. tygodniu pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotną statystycznie poprawę sprawności fizycznej, ocenianą przy pomocy HAQ oraz „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia" (SF 36) w porównaniu z placebo. Poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się podczas kontynuacji badania metodą otwartej próby do 136. tygodnia.

Łuszczyca

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) [zmienione chorobowo ≥ 10% powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczycy PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 lub ≥ 10], którzy byli kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii w randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Siedemdziesiąt trzy procent (73%) pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II w łuszczycy poddanych zostało uprzednio leczeniu systemowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z współistniejącą łuszczycą dłoni i (lub) stóp, którzy byli kandydatami do leczenia systemowego w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie III w łuszczycy).

W badaniu I w łuszczycy (REVEAL) oceniano 1 212 pacjentów podczas trzech okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości początkowej) przechodzili do okresu B i w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła ≥ PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach średnia początkowa wartość PASI wynosiła 18,9, a początkowa ocena PGA (ang. Physician's Global Assessment) wahała się od „umiarkowanej" (53% uczestników) przez „ciężką" (41%) do „bardzo ciężkiej" (6%).

W badaniu II w łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z metotreksatem i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo, metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia tak, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Brak dostępnych danych porównujących adalimumab i metotreksat w okresie dłuższym niż 16 tygodni leczenia. U pacjentów otrzymujących metotreksat, którzy wykazali odpowiedź ≥ PASI 50 w 8. i (lub) 12. tygodniu nie zwiększano dawki. We wszystkich leczonych grupach średnia początkowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „łagodnej" (< 1%) przez „umiarkowaną" (48%) i „ciężką" (46%) do „bardzo ciężkiej" (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III w łuszczycy mogli zostać włączeni do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, w którym adalimumab podawano przez co najmniej 108 dodatkowych tygodni.

W badaniach I i II w łuszczycy, pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź ocenianą na PASI 75 w stosunku do wartości początkowej (patrz tabele 16 i 17).

Tabela 16. Badanie I w łuszczycy (REVEAL) - Wyniki skuteczności w 16 tygodniu

	Placebo n = 398 n (%)	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: czysta/prawie czysta	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany dla ośrodków
[b] $p < 0,001$ adalimumab w porównaniu z placebo

Tabela 17. Badanie II w łuszczycy (CHAMPION) – wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	Placebo n = 53 n (%)	**Metotreksat n = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień 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: czysta/prawie czysta	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a, b]

[a] $p < 0,001$ adalimumab w porównaniu z placebo
[b] $p < 0,001$ adalimumab w porównaniu z metotreksatem
[c] $p < 0,01$ adalimumab w porównaniu z placebo
[d] $p < 0,05$ adalimumab w porównaniu z metotreksatem

W badaniu I w łuszczycy u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w porównaniu z 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, $p < 0,001$, wystąpiła „utrata odpowiedniej reakcji na leczenie" (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości początkowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili odpowiednią reakcję na leczenie" po powtórnym losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do badania prowadzonego metodą otwartej próby, 38% (25/66) i 55% (36/66) odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, którzy w 16. i 33. tygodniu wykazali odpowiedź na leczenie PASI 75, otrzymywało adalimumab przez 52 tygodnie w ramach badania I w łuszczycy, a następnie kontynuowało leczenie w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. U tych pacjentów, po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni) odsetki odpowiedzi na leczenie PASI 75 i PGA określana jako „czysta" lub „prawie czysta" wynosiły odpowiednio 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za niereagujących na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności leczenia albo u których konieczne było znaczne zwiększenie dawki, wykazała że odsetki odpowiedzi PASI 75 i PGA określana jako „czysta" lub „prawie czysta" wynosiły u tych pacjentów odpowiednio 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (łącznie 160 tygodni).

Łącznie u 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. W okresie, w którym zaprzestano leczenia, objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu objawów choroby (obniżenie oceny PGA do „umiarkowana" lub jeszcze gorszy wynik) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpił pełny nawrót choroby podczas okresu zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta" lub „prawie czysta" uzyskano łącznie u 76,5% (218 z 285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123 ze 178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95 ze 107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby). W okresie powtórnego leczenia obserwowano podobny profil bezpieczeństwa jak przed zaprzestaniem leczenia.

W 16. tygodniu uzyskano istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index - DLQI) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (badania I i II) oraz metotreksatem (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF 36 była również istotna w porównaniu z placebo.

W badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby spośród pacjentów, którym zwiększono dawkę z 40 mg co drugi tydzień do 40 mg co tydzień z powodu odpowiedzi PASI mniejszej niż 50%, 26,4% (92/349) i 37,8% (132/349) pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI 75 odpowiednio w tygodniu 12. i 24.

W badaniu III w łuszczycy (REACH) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu *versus* placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia po podaniu dawki początkowej) lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab, osiągnął ocenę PGA „czysta" lub „prawie czysta" dla zmian na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 30,6% w porównaniu do 4,3% [p = 0,014]).

W badaniu IV w łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a nasptępnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psorasis Severity Index – mNAPSI), globalną ocenę łuszczycy paznokci rąk przez lekarza (ang. Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis – PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) (patrz Tabela 18). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area) zajętą przez zmiany łuszczycowe [BSA ≥ 10% (60% pacjentów) oraz BSA < 10% i ≥ 5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 18. Badanie IV w łuszczycy – Wyniki skuteczności w 16., 26. i 52. tygodniu

Punkt końcowy	**16. tydzień Kontrolowane placebo**		**26. tydzień Kontrolowane placebo**		**52. tydzień Próba otwarta**
	Placebo n = 108	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 109**	**Placebo n = 108**	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 109**	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 80**
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F czysta/minimalna oraz ≥ 2. stopnia poprawa (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Odsetek zmiany w całkowitej ocenie paznokci rąk w skali NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, adalimumab vs placebo					

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index – DLQI).

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu oceniano w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz w otwartym badaniu kontynuacyjnym u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie tolerowali, mieli przeciwwskazanie do stosowania lub wykazywali niewystarczającą odpowiedź na trwającą co najmniej 3 miesiące próbę stosowania układowej antybiotykoterapii. U pacjentów w badaniach HS-I i HS-II występowała choroba w II lub III stopniu zaawansowania klinicznego wg Hurley z co najmniej 3 ropniami lub zapalnymi guzkami.

W badaniu HS-I (PIONEER I) oceniano 307 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania nie zezwalano na jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (adalimumab 40 mg raz w tygodniu, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali adalimumab 40 mg raz w tygodniu w okresie B.

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu oraz począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w czasie przystąpienia do badania. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (od 12. do 35 tygodnia adalimumab 40 mg raz w tygodniu, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym adalimumab 40 mg podawano raz w tygodniu. Średnia ekspozycja w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiła 762 dni. Przez cały okres trwania wszystkich 3 badań pacjenci stosowali codzienne przemywanie środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby drożnych przetok w porównaniu ze stanem początkowym). Zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w czasie włączenia do badania mieli początkową ocenę 3 lub większą w skali 11-stopniowej.

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów w badaniu HS-II odczuwał klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS (patrz Tabela 19). U pacjentów leczonych adalimumabem ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

Tabela 19. Wyniki skuteczności leczenia po 12 tygodniach, badania kliniczne HS I i HS II

	Badanie HS I		**Badanie HS II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg co tydzień**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg co tydzień**
Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a]	n = 154 40 (26,0%)	n = 153 64 (41,8%)*	n = 163 45 (27,6%)	n = 163 96 (58,9%)***
Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o 30%[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 vs placebo

[a] Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów

[b] Spośród wszystkich pacjentów z początkową oceną nasilenia bólu skóry związanego z HS ≥ 3 w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0-10; 0 = całkowity brak bólu skóry, 10 = najgorszy wyobrażalny ból skóry.

Leczenie adalimumabem 40 mg raz w tygodniu istotnie zmniejszyło ryzyko nasilenia występowania ropni i drożnych przetok. U około dwa razy większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej placebo w pierwszych 12 tygodniach badań HS-I i HS-II, w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej adalimumab, wystąpiło nasilenie występowania ropni (odpowiednio 23,0% w porównaniu z 11,4%) i drożnych przetok (odpowiednio 30,0% w porównaniu z 13,9%).

W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzonym sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg w 12. tygodniu, odsetek HiSCR w 36. tygodniu był wyższy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie adalimumabu w porównaniu z pacjentami, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień, lub u których leczenia zaprzestano (patrz Tabela 20).

Tabela 20. Odsetek pacjentów[a] osiągających HiSCR[b] w 24. i 36. tygodniu, którym powtórnie przydzielono leczenie w 12. tygodniu po wcześniejszym stosowaniu adalimumabu raz w tygodniu

	Placebo (odstawienie leczenia) n = 73	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 70**	**Adalimumab 40 mg raz na tydzień n = 70**
24. tydzień	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. tydzień	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia.
[b] Pacjenci spełniający wymienione w protokole kryteria utraty odpowiedzi lub nie uzyskujący poprawy nie mogli kontynuować udziału w badaniach i byli klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie.

Wśród pacjentów, którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu i otrzymywali ciągłe leczenie adalimumabem raz w tygodniu, odsetek HiSCR w 48. tygodniu wynosił 68,3%, a w 96. tygodniu - 65,1%. W dłuższym leczeniu adalimumabem 40 mg raz w tygodniu przez 96 tygodni nie ustalono nowych wniosków odnośnie do bezpieczeństwa stosowania.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia adalimumabem w 12. tygodniu w badaniach HS-I i HS-II, odsetek HiSCR 12 tygodni po powtórnym wprowadzeniu adalimumab 40 mg raz w tygodniu powrócił do poziomu podobnego do obserwowanego przed odstawieniem leczenia (56,0%).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C)

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1 500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna" (ang. Crohn's Disease Activity Index - CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I (CLASSIC I) i badanie II (GAIN) w ChL-C. W badaniu I w ChL-C 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II w ChL-C 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie reagowały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu III (CHARM) w ChL-C oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu III w ChL-C 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChL-C przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Badanie I w ChL-C: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			**Badanie II w ChL-C: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem**	
	Placebo n = 74	**Adalimumab 80/40 mg n = 75**	**Adalimumab 160/80 mg n = 76**	**Placebo n = 166**	**Adalimumab 160/80 mg n = 159**
4. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla adalimumabu w porównaniu z placebo.
* p < 0,001
** p < 0,01

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano podobne współczynniki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu III w ChL-C w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 22. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 22. Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Placebo	**40 mg Adalimumab co drugi tydzień**	**40 mg Adalimumab co tydzień**
26. tydzień	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez > = 90 dni[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tydzień	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-	17%	41%*	48%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez >= 90 dni[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 dla adalimumabu w porównaniu z placebo, porównanie parami odsetków
** p < 0,02 dla adalimumabu w porównaniu z placebo, porównanie parami odsetków
[a] Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem w porównaniu z 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 pacjentów z badania I w ChL-C oraz 272/777 pacjentów z badań II i III w ChL-C poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach I i II w ChL-C statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu z placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChL-C oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Bezpieczeństwo i skuteczność wielokrotnych dawek adalimumabu oceniano u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo 6 do 12 punktów z podskalą obrazu endoskopowego 2 do 3 punktów) w randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo.

W badaniu I we WZJG 390 pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo w tygodniach 0 i 2., 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu lub 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Po 2. tygodniu pacjenci w obydwu ramionach, w których stosowano adalimumab otrzymywali dawkę 40 mg co drugi tydzień. Remisję kliniczną (definiowana jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w podskali > 1) oceniano w 8. tygodniu.

W badaniu II we WZJG 248 pacjentów otrzymywało 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i następnie 40 mg co drugi tydzień, a 246 pacjentów otrzymywało placebo. Wyniki kliniczne oceniano w 8. tygodniu pod kątem indukcji remisji oraz w 52. tygodniu pod kątem utrzymywania się remisji.

W 8. tygodniu remisję kliniczną osiągnięto u statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie indukcyjne adalimumabem 160/80 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniu I we WZJG (odpowiednio 18% vs 9%, p=0,031) i w badaniu II we WZJG (odpowiednio 17% vs 9%, p = 0,019). W badaniu II we WZJG spośród pacjentów leczonych adalimumabem, którzy byli w stanie remisji w 8. tygodniu, 21/41 (51%) pozostawało w stanie remisji w 52. tygodniu.

W tabeli 23 przedstawiono wyniki całej populacji badania II we WZJG.

Tabela 23. Odpowiedź, remisja i wygojenie błony śluzowej w badaniu II we WZJG (odsetek pacjentów)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień**
52. tydzień	**n = 246**	**n = 248**
Odpowiedź kliniczna	18%	30%*
Remisja kliniczna	9%	17%*
Wygojenie błony śluzowej	15%	25%*
Remisja wolna od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni[a]	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. i 52. tydzień		
Utrzymująca się odpowiedź	12%	24%**
Utrzymująca się remisja	4%	8%*
Utrzymujące się wygojenie błony śluzowej	11%	19%*

Remisja kliniczna: ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w podskali > 1;
Odpowiedź kliniczną stanowi zmniejszenie, w porównaniu z wartością początkową, oceny punktowej aktywności choroby w skali Mayo o ≥ 3 punkty i ≥ 30% oraz zmniejszenie w podskali oceny krwawienia z odbytnicy [ang. rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 lub bezwzględna ocena RBS wynosząca 0 lub 1;
* $p < 0,05$ dla adalimumabu vs placebo porównanie parami odsetków
** $p < 0,001$ dla adalimumabu vs placebo porównanie parami odsetków
[a] Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Spośród pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną w 8. tygodniu, w 52. tygodniu odpowiedź stwierdzono u 47%, remisję u 29%, wygojenie błony śluzowej u 41% i remisję wolną od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni u 20%.

Około 40% pacjentów w badaniu II w WZJG było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu z pacjentami uprzednio nieleczonymi antagonistą TNF. W 52. tygodniu spośród pacjentów uprzednio bez powodzenia leczonych antagonistą TNF remisję osiągnęło 3% pacjentów otrzymujących placebo i 10% pacjentów otrzymujących adalimumab.

Pacjenci z badań I i II w WZJG mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długoterminowym badaniu III będącym przedłużeniem tych badań. Po 3 latach terapii adalimumabem 75% pacjentów (301/402) pozostawało w remisji ocenianej za pomocą podskali Mayo.

Współczynniki hospitalizacji

W czasie 52. tygodni prowadzenia badań klinicznych I i II w WZJG w ramieniu terapii adalimumabem obserwowano niższe współczynniki hospitalizacji ze wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu z ramieniem otrzymującym placebo. Liczba hospitalizacji ze wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjento-rok vs 0,26 na pacjento-rok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjento-rok vs 0,22 na pacjento-rok.

Jakość życia

W badaniu II we WZJG leczenie adalimumabem doprowadziło do poprawy w ocenie wg Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Zapalenie błony naczyniowej oka

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch

randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej w dawce 40 mg co drugi tydzień. Dozwolone było podawanie jednego niebiologicznego leku immunosupresyjnego w stałych dawkach.

W badaniu UV I oceniano 217 pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka pomimo leczenia kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 60 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

W badania UV II oceniano 226 pacjentów z nieaktywną postacią zapalenia błony naczyniowej oka, u których w momencie rozpoczynania badania konieczne było długotrwałe leczenie kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 35 mg/dobę) w celu kontroli objawów choroby. Następnie u pacjentów stopniowo zmniejszano dawki, zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 19. tygodnia.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia". Niepowodzenie leczenia definiowano stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zapalnych zmian siatkówki i naczyniówki i (lub) zapalnych zmian naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej (ang. anterior chamber, AC), stopnia zmętnienia ciała szklistego (ang. vitreous haze, VH) i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. best corrected visual activity, BCVA).

Pacjenci, którzy ukończyli badania UV I i UV II byli kwalifikowani do niekontrolowanego, długoterminowego badania przedłużonego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni. Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki adalimumab był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz Tabela 24). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu z placebo (patrz rycina 2).

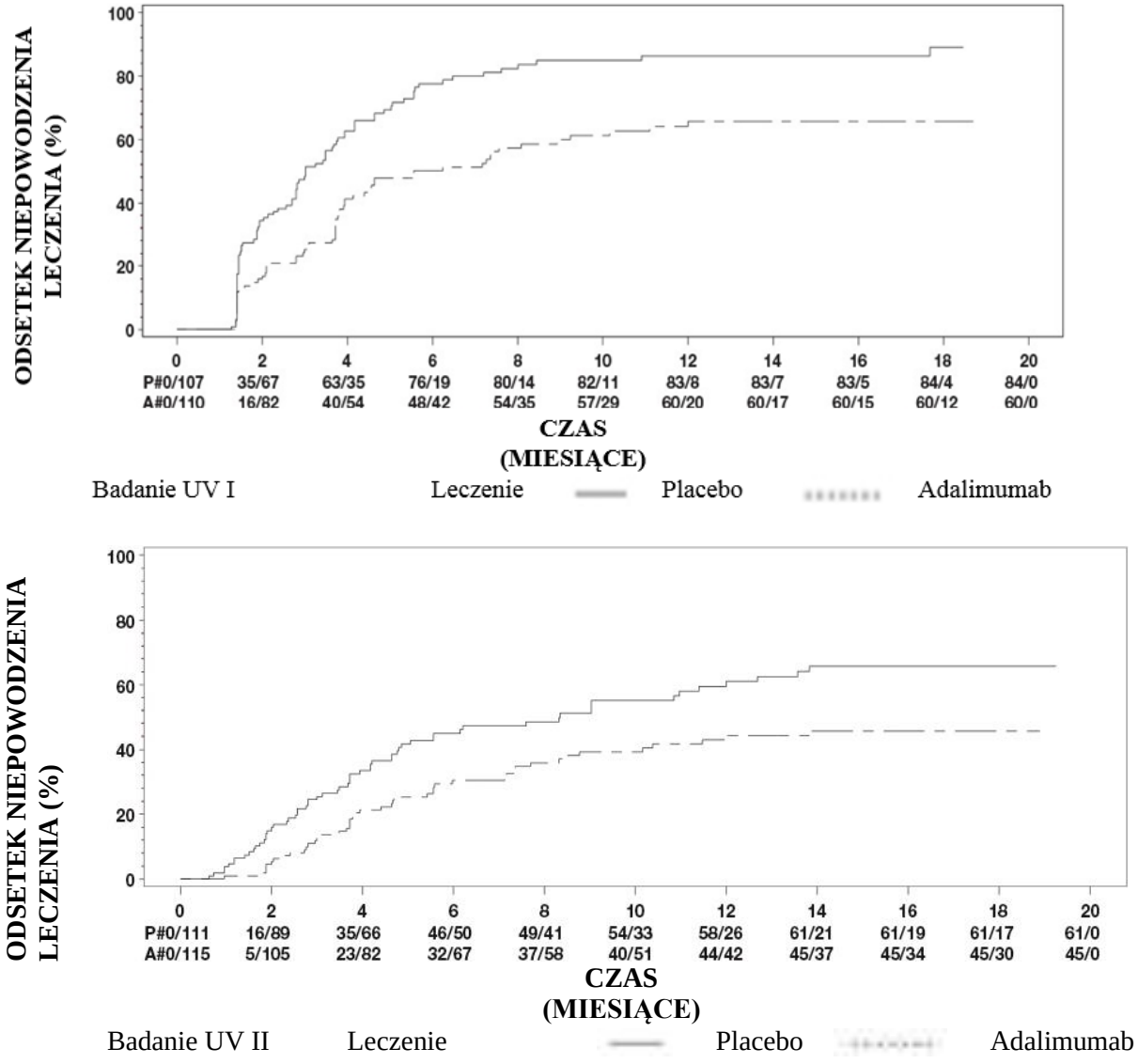
Tabela 24. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II

Analiza leczenia	**n**	**Niepowodzenie n (%)**	**Mediana czasu do niepowodzenia (miesiące)**	**HR[a]**	**CI 95% dla HR[a]**	**Wartość p[b]**
Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 0,70	< 0,001
Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39 0,84	0,004

Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.
[a] HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

[b] p - wartość dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank.
[c] NE = nieoznaczalne (ang. not estimable). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) albo w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II)



Uwaga: P# = Placebo (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów); A# = Adalimumab (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów).

W badaniu UV I statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu z placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania, stanowiącego przedłużenie badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchyleń lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej z powodu operacji zaćmy lub witrektomii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%), otrzymało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji u 216 (80,3%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej ≤ 0,5+, stopień zmętnienia ciała szklistego ≤ 0,5+) przy jednoczesnym

stosowaniu steroidu w dawce ≤ 7,5 mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o < 5 liter) w 88,6% oczu. Na ogół, dane uzyskane po 78. tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. W sumie spośród pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu, 18% przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

Efekty leczenia zgłaszane przez pacjentów dotyczące funkcjonowania związanego z widzeniem mierzono w obydwu badaniach za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie istotnymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do bliży i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I oraz ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane z widzeniem nie przemawiały liczbowo na korzyść adalimumabu w widzeniu barwnym w badaniu UV I oraz w widzeniu barwnym, widzeniu obwodowym i widzeniu do bliży w badaniu UV II.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko adalimumabowi mogą pojawić się w trakcie terapii adalimumabem. Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w dwóch badaniach klinicznych (pJIA I i II) u dzieci z czynną postacią wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub MIZS o dalszym przebiegu wielostawowym, u których występowały rozmaite typy początku MIZS [najczęściej seronegatywne (RF-) lub seropozytywne (RF+) zapalenie wielostawowe lub rozszerzająca się postać skąpostawowa].

pJIA I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (ang. *open-label lead in*, OL LI) pacjentów przydzielono do dwóch grup - leczonych MTX (metotreksatem) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX, albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego leku. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki leków z grupy NLPZ i (lub) prednizon (≤ 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg/dobę). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 24 mg/m^2 pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Podział pacjentów wg wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie OL LI przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25. Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI

Grupa wiekowa	Wyjściowa liczba pacjentów n (%)	Dawka minimalna, mediana dawki i dawka maksymalna
4 do 7 lat	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 lat	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 lat	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby i otrzymywali albo adalimumab w dawce 24 mg/m^2 pc. do maksymalnie 40 mg albo placebo co drugi tydzień przez dodatkowo 32 tygodnie lub do momentu reaktywacji choroby. Kryteria reaktywacji choroby określono jako pogorszenie o ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowych ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, ≥ 2 zaatakowanych czynną chorobą stawów lub poprawę o > 30% nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie reaktywacji choroby, pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy otwartej będącej kontynuacją badania.

Tabela 26. Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS

Grupa	**MTX**		**Bez MTX**	
Faza				
OL LI 16 tygodni				
Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/n)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Wyniki skuteczności				
Podwójnie zaślepiona 32 tygodnie	Adalimumab/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Reaktywacja choroby po zakończeniu okresu 32 tygodni[a] (n/n)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Mediana czasu do reaktywacji choroby	> 32 tygodnie	20 tygodni	> 32 tygodnie	14 tygodni

[a] Odpowiedzi 30/50/70 w pediatrycznej skali ACR w 48. tygodniu istotnie większe niż u pacjentów otrzymujących placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tygodniu (n = 144), odpowiedzi 30/50/70/90 w pediatrycznej skali ACR utrzymywały się przez okres do sześciu lat w fazie otwartej będącej kontynuacją badania (ang. *open label extension,* OLE) u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały okres trwania badania. Ogółem 19 pacjentów (11 w grupie wiekowej 4 do 12 lat w chwili rozpoczęcia leczenia oraz 8 pacjentów w grupie wiekowej 13 do 17 lat w chwili rozpoczęcia leczenia) leczono przez 6 lat lub dłużej.

Na ogół, odpowiedź na leczenie była lepsza i u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono przeciwciała, gdy stosowano w skojarzeniu adalimumab i MTX w porównaniu do adalimumabu w monoterapii. Biorąc pod uwagę te wyniki zaleca się stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z MTX lub stosowanie w monoterapii u pacjentów, dla których MTX nie jest odpowiedni (patrz punkt 4.2).

pJIA II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym u 32 dzieci (w wieku od 2 do <4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała <15 kg) z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wielostawowym MIZS. Pacjenci otrzymywali adalimumab 24 mg/m^2 pc., do maksymalnie 20 mg co drugi tydzień jako dawkę pojedynczą we

wstrzyknięciu podskórnym przez co najmniej 24 tygodnie. W okresie badania większość pacjentów przyjmowała równocześnie MTX, a mniej z nich informowało o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

W 12. i 24. tygodniu, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych, odsetek odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR wynosił odpowiednio 93,5% i 90,0%. Odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu wynosił odpowiednio 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu (n=27 z 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się do 60 tygodni w fazie OLE u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały ten okres. Ogółem, 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6 do 17 lat), u których rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 24 mg/m^2 pc. do maksymalnie 40 mg albo do grupy otrzymującej placebo; produkty podawano co drugi tydzień przez okres 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie zaślepioną nastąpiła faza otwarta (ang. *open-label*, OL), podczas której pacjentom podawano adalimumab w dawce 24 mg/m^2 pc. do maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień, podskórnie, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i (lub) tkliwość) w okresie od początku badania do tygodnia 12., która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej -88,9%) w grupie otrzymującej adalimumab w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie OL do 156. tygodnia wyłącznie u 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, którzy pozostali w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, takich jak liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. *tender joint count*, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. *swollen joint count*, SJC) oraz odpowiedź 50 i 70 w pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym kontrolowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu w skali PGA ≥ 4 [definiowana jako ogólna ocena lekarska (ang. *Physician's Global Assessment*) lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA) lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi lub wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 lub ≥ 10 z istotnym klinicznie zajęciem twarzy, genitaliów, dłoni i (lub) stóp] niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

Pacjenci otrzymywali adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 40 mg), 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 20 mg) lub metotreksat 0,1 – 0,4 mg/kg mc. tygodniowo (do 25 mg). W 16. tygodniu dodatnią odpowiedź, świadczącą o skuteczności (np. PASI 75) wykazało więcej pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem 0,8 mg/kg mc. niż pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień lub MTX.

Tabela 27. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży - Wyniki skuteczności w 16 tygodniu

	MTX[a] n=37	Adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień n=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: czysta/prawie czysta[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[a]MTX = metotreksat
[b]P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX
[c]P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI 75 i ocenę PGA „czysta" lub „prawie czysta" zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i monitorowano ich pod kątem utraty kontroli choroby (tzn. pogorszenia oceny PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów powtórnie poddano leczeniu adalimumabem 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień przez dodatkowe 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzedniej fazie podwójnie zaślepionej: odpowiedź na leczenie PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i ocena PGA „czysta" lub „prawie czysta" u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie otwartej badania, odpowiedzi na leczenie wyrażone PASI 75 i oceną PGA „czysta" lub „prawie czysta" utrzymywały się przez dodatkowe 52 tygodnie bez nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u pacjentów w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych pacjentów z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dzieci i młodzieży

Adalimumab oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg) u 192 pacjentów między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChL-C [w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący]. Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali odpowiadać na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

W próbie otwartej wszyscy pacjenci otrzymali w okresie indukcji dawkę zależną od masy ciała w momencie rozpoczęcia badania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu – pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg oraz odpowiednio 80 mg i 40 mg – pacjenci o masie ciała < 40 kg.

W 4. tygodniu, pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich aktualnej masy ciała do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego: „mała dawka" lub „standardowa dawka", co przedstawiono w tabeli 28.

Tabela 28. Schemat leczenia podtrzymującego

Masa ciała pacjenta	Mała dawka	Standardowa dawka
< 40 kg	10 mg co drugi tydzień	20 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	20 mg co drugi tydzień	40 mg co drugi tydzień

Wyniki dotyczące skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Odsetki uzyskania remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w tabeli 29. Odsetki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 29. Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży - Remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień n=93	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień n=95	Wartość p*
26. tydzień			
Remisja kliniczna	38,7%	28,4%	0,075
Odpowiedź kliniczna	59,1%	48,4%	0,073
52. tydzień			
Remisja kliniczna	33,3%	23,2%	0,100
Odpowiedź kliniczna	41,9%	28,4%	0,038

***** Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

Tabela 30. Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży - Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień	Wartość p[1]
Zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów	**n= 33**	**n=38**	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie przyjmowania leków immunomodulujących[2]	**n=60**	**n=57**	
52. tydzień	30,0%	29,8%	0,983
Remisja przetok[3]	**n=15**	**n=21**	
26. tydzień	46,7%	38,1%	0,608
52. tydzień	40,0%	23,8%	0,303

[1] Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.
[2] Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie w 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.
[3] Definiowane jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w czasie rozpoczynania badania, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

W obydwu leczonych grupach, w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę) w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu.

W obydwu grupach obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowych parametrów jakości życia (w tym IMPACT III).

Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długookresowym otwartym badaniu kontynuacyjnym. Po 5 latach leczenia adalimumabem, z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg. wskaźnika PCDAI.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u 93 pacjentów pediatrycznych w wieku od 5 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo od 6 do 12 punktów z oceną obrazu endoskopowego od 2 do 3 punktów, potwierdzona przez centralną weryfikację badania endoskopowego), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub go nie tolerowali. Około 16% pacjentów biorących udział w badaniu było uprzednio poddanych nieskutecznemu leczeniu antagonistą TNF. Pacjentom, którzy w chwili włączenia do badania otrzymywali kortykosteroidy, zezwolono na stopnione zmniejszanie ich dawki po upływie 4. tygodnia.

W fazie indukcyjnej badania, 77 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grup otrzymujących leczenie adalimumabem, podawane metodą podwójnie ślepej próby w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu lub w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Po wprowadzeniu zmiany do projektu badania, pozostałych 16 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy indukcyjnej, otrzymało w badaniu otwartym leczenie adalimumabem w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

W 8. tygodniu, 62 pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg częściowej skali Mayo (ang. *Partial Mayo Score*, PMS; zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny wg PMS o ≥ 2 punkty i ≥ 30% względem wartości wyjściowej), zostało przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem metodą podwójnie ślepej próby w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. Przed wprowadzeniem zmiany do projektu badania, 12 dodatkowym pacjentom, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg PMS, przydzielono losowo placebo, ale nie uwzględniono ich w konfirmacyjnej analizie skuteczności.

Zaostrzenie choroby zdefiniowano jako wzrost oceny wg PMS o co najmniej 3 punkty (u pacjentów z oceną wg PMS od 0 do 2 w 8. tygodniu), o co najmniej 2 punkty (u pacjentów z oceną wg PMS od 3 do 4 w 8. tygodniu) lub o co najmniej 1 punkt (u pacjentów z oceną wg PMS od 5 do 6 w 8. tygodniu).

Pacjenci, którzy spełniali kryteria zaostrzenia choroby w 12. lub po 12. tygodniu, zostali przydzieleni losowo do otrzymywania dawki reindukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) lub 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg), a następnie kontynuowali oni przyjmowanie odpowiednich dawek podtrzymujących.

Wyniki dotyczące skuteczności

Współistniejącymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja kliniczna wg PMS (zdefiniowana jako ocena punktowa PMS ≤ 2 oraz brak oceny punktowej > 1 dla któregoś parametru) w 8. tygodniu oraz remisja kliniczna wg pełnej skali Mayo (ang. *Full Mayo Score*, FMS) (zdefiniowana

jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 oraz brak oceny punktowej > 1 dla któregoś parametru) w 52. tygodniu u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną wg PMS w 8. tygodniu.

Wskaźniki remisji klinicznej wg PMS w 8. tygodniu u pacjentów w każdej grupie leczenia indukcyjnego adalimumabem metodą podwójnie ślepej próby zostały przedstawione w tabeli 31.

Tabela 31. Remisja kliniczna wg PMS w 8. tygodniu

	Adalimumab[a] Maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / placebo w 1. tygodniu n=30	**Adalimumab[b, c] Maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu** n=47
Remisja kliniczna	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i adalimumab w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[b] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.

W 52. tygodniu oceniono remisję kliniczną wg FMS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu, odpowiedź kliniczną wg FMS (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny punktowej w skali Mayo o ≥ 3 punkty i ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, gojenie się błony śluzowej wg FMS (zdefiniowane jako ocena parametru endoskopowego w skali Mayo ≤ 1) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, remisję kliniczną wg FMS u pacjentów będących w remisji w 8. tygodniu oraz odsetek uczestników badania pozostających w remisji bez stosowania kortykosteroidów wg FMS wśród odpowiadających na leczenie w 8. tygodniu. Ocenie poddano pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab metodą podwójnie ślepej próby w dawkach podtrzymujących maksymalnie 40 mg co drugi tydzień (0,6 mg/kg mc.) oraz maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg mc.) (Tabela 32).

Tabela 32: Wyniki skuteczności w 52. tygodniu

	Adalimumab[a] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień n=31	**Adalimumab[b] Maksymalnie 40 mg co tydzień** n=31
Remisja kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Wygojenie błony śluzowej u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisja kliniczna u pozostających w remisji wg PMS w 8. tygodniu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

	Adalimumab[a] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień n=31	**Adalimumab[b] Maksymalnie 40 mg co tydzień** n=31
[a] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. [b] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień. [c] U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy w czasie włączenia do badania. Uwaga: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.		

Dodatkowymi, eksploracyjnymi punktami końcowymi dla oceny skuteczności były odpowiedź kliniczna według pediatrycznego współczynnika aktywności wrzodziejącego jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (zdefiniowana jako zmniejszenie oceny wg PUCAI o ≥ 20 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) oraz remisja kliniczna wg PUCAI (zdefiniowana jako wartość wskaźnika PUCAI < 10) w 8. i 52. tygodniu (Tabela 33).

Tabela 33. Wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych wg PUCAI

	8. tydzień	
	Adalimumab[a] Maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / placebo w 1. tygodniu n=30	**Adalimumab[b,c] Maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu** n=47
Remisja kliniczna wg PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. tydzień	
	Adalimumab[d] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień n=31	**Adalimumab[e] Maksymalnie 40 mg co tydzień** n=31
Remisja kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i adalimumab w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. [b] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. [c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. [d] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. [e] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień. Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Uwaga 2: Uznano, że pacjenci, dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego. Uwaga 3: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.		

Dwóch na sześciu pacjentów (33%) leczonych adalimumabem, którzy otrzymali leczenie reindukcyjne w trakcie leczenia podtrzymującego, osiągnęło odpowiedź kliniczną wg FMS w 52. tygodniu.

Jakość życia

W grupach leczonych adalimumabem zaobserwowano znaczącą klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie oceny punktowej wg kwestionariusza IMPACT III oraz kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i aktywności życiowej (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) dotyczącej opiekuna.

W grupach leczonych adalimumabem, u pacjentów otrzymujących dużą dawkę podtrzymującą wynoszącą maksymalnie 40 mg (0,6 mg/kg mc.) co tydzień, zaobserwowano znaczące klinicznie zwiększenie (poprawę) szybkości wzrostu oraz wskaźnika masy ciała (BMI) w stosunku do wartości wyjściowej.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

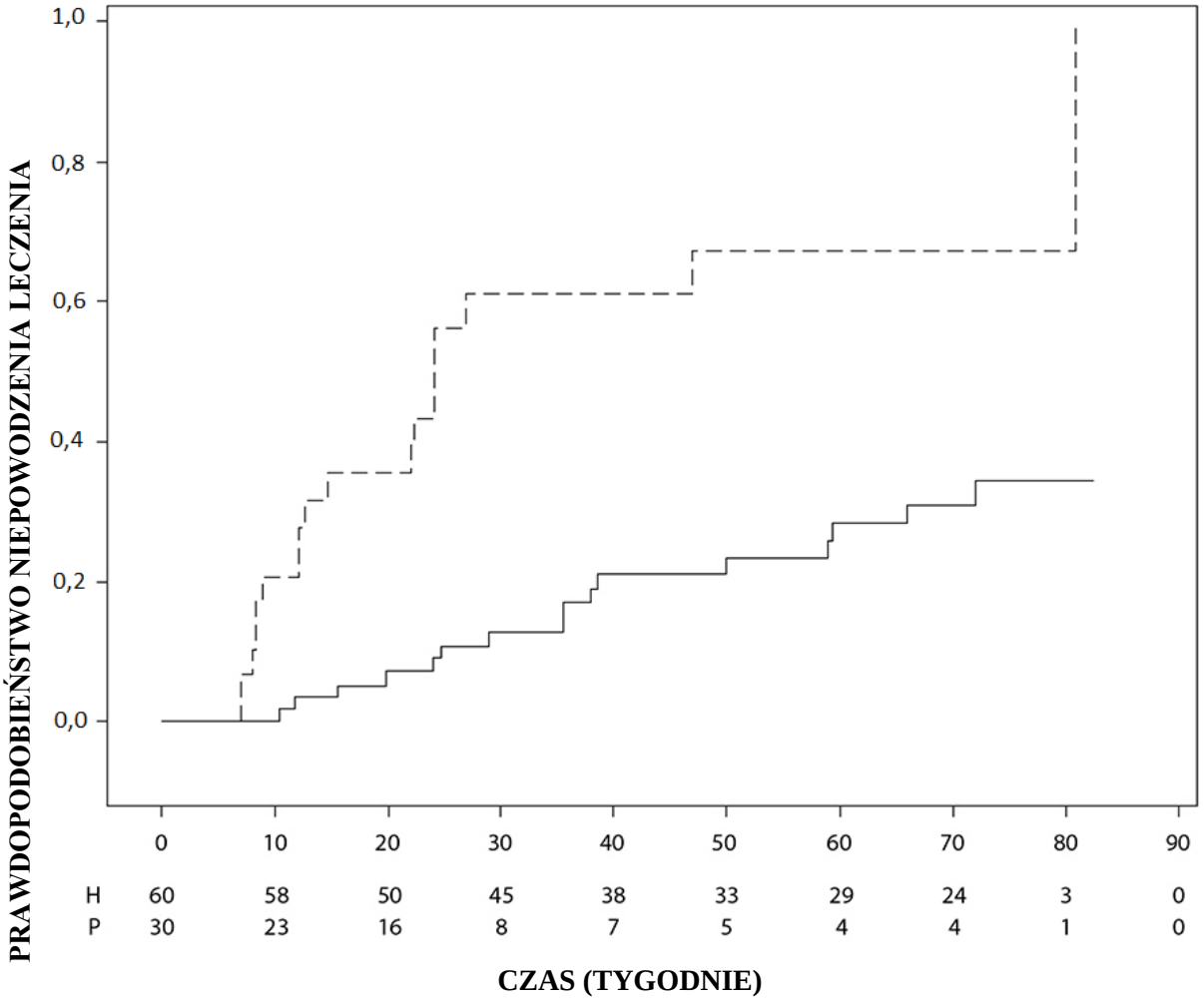
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do <18 lat z czynnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab 20 mg (jeśli <30 kg) lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia". Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka lub częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie leczenia na dłuższy okres.

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz rycina 3, $p < 0,0001$ na podstawie testu log-rank). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnie u uczestników badania otrzymujących placebo, a u uczestników leczonych adalimumabem mediany czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oszacować, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych uczestników badania. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka [ang. *hazard ratio,* HR = 0,25 (95% CI 0,12; 0,49)].

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym w zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży



Uwaga: P = placebo (liczba zagrożonych pacjentów); H = adalimumab (liczba zagrożonych pacjentów)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań przeprowadzonych z produktem referencyjnym wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{SS}) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m^2 pc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) w wieku od 4 do 17 lat średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło 5,6 ± 5,6 μg/ml (102% CV - współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 10,9 ± 5,2 μg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z WMIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24 mg/m^2 pc., średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, po podawaniu dawki 24 mg/m^2 pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenia adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24. tygodniu) wyniosły 8,8 ± 6,6 μg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 11,8 ± 4,3 μg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych, średnie (± SD) minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym w 68. tygodniu wynosiło 8,0 ± 4,6 μg/ml.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 μg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień pacjentom, należącym do populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) średnie ± SD minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu 7,4 ± 5,8 μg/ml (79% CV).

U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, po podaniu dawki 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, minimalne (ang. trough) stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 μg/ml w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia włącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 μg/ml.

Ekspozycja adalimumabu u młodzieży z HS była przewidziana na podstawie modelowania i symulacji farmakokinetyki populacyjnej opartej na farmakokinetyce krzyżowej u innych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (łuszczyca dziecięca, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniewskiego-Crohna u dzieci i młodzieży i zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Zalecany schemat dawkowania u młodzieży z HS wynosi 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ ekspozycja na adalimumab może mieć wpływ na wielkość ciała, młodzież o większej masie ciała i niewystarczającej odpowiedzi może odnieść korzyść z otrzymywania zalecanej dawki 40 mg na tydzień.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, następnie 40 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 μg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 μg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 μg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień.

U pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży, z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChL-C, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień) w zależności od masy ciała. Średnie (±SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacjentów ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacjentów < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie (±SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły 9,5 ± 5,6 µg/ml w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz 3,5 ± 2,2 µg/ml w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie raz w tygodniu, średnie (±SD) stężenia adalimumabu w 52. tygodniu wynosiły 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg co tydzień) oraz 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg co tydzień).

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie indukcji, po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym oznaczane przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 8 µg/ml.

Po podskórnym podaniu dawki zależnej od masy ciała wynoszącej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40°mg) co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło 5,01 ± 3,28 µg/ml. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień, średnie (± SD) minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło 15,7 ± 5,60 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki wysycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu zero, a następnie począwszy od tygodnia 1. dawki 40 mg co drugi tydzień, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u młodzieży z HS określano stosując modelowanie populacyjne i symulację w oparciu o farmakokinetykę adalimumabu w różnych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczyca u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Zalecany schemat dawkowania w HS u młodzieży, to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ masa ciała może wpływać na ekspozycję na adalimumab, u młodzieży z większą masą ciała i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zastosowanie dawki zalecanej dla dorosłych, to jest 40 mg raz w tygodniu.

Farmakokinetyka populacji i farmakokinetyczne/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja przewidziały porównywalną ekspozycję i skuteczność adalimumabu u pacjentów leczonych 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z 40 mg co tydzień (w tym u dorosłych pacjentów z RZS, HS, UC, CD lub Ps, u pacjentów z młodzieńczym HS oraz u dzieci i młodzieży ≥ 40 kg z CD i UC).

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z wMIZS (pJIA i ERA) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu, a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 µg/ml (95% CI 1-6 µg/ml).

Związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniem adalimumabu a skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i PGA, odpowiednio „czysta" lub „prawie czysta". Odpowiedzi PASI 75 i PGA „czysta" lub „prawie czysta" zwiększały się wraz ze zwiększaniem się stężeń adalimumabu, w obydwu przypadkach przy podobnej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5 µg/ml (95% CI odpowiednio 0,4-47,6 i 1,9-10,5).

Wydalanie

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1 300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. anti-adalimumab antibodies - AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA.

Niewydolność wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano ani badań potencjalnego działania rakotwórczego ani standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz powstawanie neutralizujących przeciwciał u tego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty
Sacharoza
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę i wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony mogą być przechowywane w temperaturze maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni. Ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 14 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,4 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szklana typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą ze stali nierdzewnej z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Wielkość opakowania: 1 ampułko-strzykawka.

AMGEVITA 40 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,8 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szklana typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą ze stali nierdzewnej z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Wielkości opakowań: 1, 2, 4 lub wielopak z 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawkami.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

AMGEVITA 40 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

0,8 ml roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym do użytku pacjenta, zawierającym ampułko-strzykawkę (szklana typu I). Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest jednorazowym podręcznym mechanicznym urządzeniem do wstrzykiwań. Osłonka igły wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego jest wykonana z syntetycznej gumy.

Wielkości opakowań 1, 2, 4 lub wielopak z 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczami półautomatycznymi napełnionymi.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i innej obsługi

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/16/1164/001 – 1 opakowanie

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/16/1164/002 – 1 opakowanie
EU/1/16/1164/003 – 2 opakowania
EU/1/16/1164/004 – 4 opakowania
EU/1/16/1164/005 –6 (3x2) wielopak

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/16/1164/006 – 1 opakowanie
EU/1/16/1164/007 – 2 opakowania
EU/1/16/1164/008 – 4 opakowania
EU/1/16/1164/009 –6 (3x2) wielopak

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 grudnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka (dawka pojedyncza) zawiera 20 mg adalimumabu w 0,2 ml roztworu (100 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu (100 mg/ml).

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka (dawka pojedyncza) zawiera 80 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu (100 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu (100 mg/ml).

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony (dawka pojedyncza) zawiera 80 mg adalimumabu w 0,8ml roztworu (100 mg/ml).

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (SureClick)

Przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:
- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs), w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt AMGEVITA można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Produkt AMGEVITA stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej DMARDs okazała się niewystarczająca. Produkt AMGEVITA można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Adalimumab nie był badany u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, lub gdy nie było ono tolerowane (patrz punkt 5.1).

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane DMARDs, okazała się niewystarczająca. Produkt AMGEVITA zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby (patrz punkt 5.1) oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapię lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (*Hidradenitis Suppurativa*, HS)

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i (lub) 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego rodzaju leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub, gdy jest ono nietolerowane, lub u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem AMGEVITA powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt AMGEVITA jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą (patrz punkt 4.4). Pacjenci leczeni produktem AMGEVITA powinni otrzymać „Kartę Przypominającą dla Pacjenta".

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt AMGEVITA, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem AMGEVITA należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu, podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem AMGEVITA należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem AMGEVITA można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami modyfikującymi przebieg choroby, patrz punkty 4.4 i 5.1.

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem AMGEVITA podawanym w dawce 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Z dostępnych danych dotyczących adalimumabu wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Przerwanie podawania leku

Może być konieczne przerwanie podawania leku, np. przed zabiegiem chirurgicznym, lub jeśli wystąpi ciężkie zakażenie.

Dostępne dane sugerują, że wznowienie podawania adalimumabu, po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej powodowało taką samą odpowiedź kliniczną, a profil bezpieczeństwa był podobny jak w okresie przed przerwaniem podawania leku.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Łuszczyca

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem AMGEVITA podawanym w dawce 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu AMGEVITA w dawce 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1). Jeśli osiągnie się wystarczającą odpowiedź na leczenie dawką 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, można następnie zmniejszyć dawkowanie do 40 mg co drugi tydzień.

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Zalecany schemat dawkowania produktu AMGEVITA u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) to początkowo 160 mg w 1. dniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu. Dwa tygodnie później (29. dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem AMGEVITA można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem AMGEVITA pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu AMGEVITA 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długofalową terapią (patrz punkt 5.1).

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu AMGEVITA w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu AMGEVITA a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu AMGEVITA. Doświadczenie związane ze wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem AMGEVITA 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg produktu AMGEVITA co drugi tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Zalecana dawka produktu AMGEVITA w schemacie leczenia indukcyjnego dla dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu. Po leczeniu indukcyjnym zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

W okresie leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w danym kraju.

U niektórych pacjentów, którzy wykazują zmniejszenie odpowiedzi na leczenie dawką 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg produktu AMGEVITA co tydzień lub 80 mg produktu AMGEVITA co drugi tydzień.

Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2 – 8 tygodni leczenia. Nie zaleca się kontynuacji leczenia produktem AMGEVITA u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi w tym okresie.

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej dawka 40 mg, podawana co drugi tydzień. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia wyłącznie adalimumabem jest ograniczone. Leczenie produktem AMGEVITA można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem AMGEVITA, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długofalowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania adalimumabu w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat

Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku od 2 lat jest zależna od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 1). Produkt AMGEVITA podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1. Dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Masa ciała pacjenta	**Schemat dawkowania**
10 kg do < 30 kg	20 mg co drugi tydzień
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień

Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku od 6 lat w zależności od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 2). Produkt AMGEVITA podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Masa ciała pacjenta	**Schemat dawkowania**
15 kg do < 30 kg	20 mg co drugi tydzień
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień

Adalimumabu nie badano u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku poniżej 6 lat.

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Łuszczycowe zapalenie stawów i osiowa spondyloartropatia, w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Stosowanie adalimumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) w wieku od 4 do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 3). Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 3. Dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Masa ciała pacjenta	**Schemat dawkowania**
15 kg do < 30 kg	Dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 20 mg podawane co drugi tydzień
≥ 30 kg	Dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podawane co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja leczenia dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Jeśli wskazane jest powtórne leczenie produktem AMGEVITA, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i czasu trwania leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) oceniano przez średnio 13 miesięcy.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży (w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg)

Nie ma badań klinicznych z adalimumabem u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie produktu AMGEVITA u tych pacjentów ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu AMGEVITA to 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na produkt AMGEVITA w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem AMGEVITA można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem AMGEVITA pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu AMGEVITA.

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią (patrz dane dotyczące dorosłych pacjentów w punkcie 5.1).

Stosowanie produktu AMGEVITA u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 4). Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 4. Dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Masa ciała pacjenta	**Dawka indukcyjna**	**Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia**
< 40 kg	• 40 mg w tygodniu 0. i 20 mg w 2. tygodniu Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: • 80 mg w tygodniu 0. i 40 mg w 2. tygodniu	20 mg co drugi tydzień

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia
≥ 40 kg	• 80 mg w tygodniu 0. i 40 mg w 2. tygodniu Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: • 160 mg w tygodniu 0. i 80 mg w 2. tygodniu	40 mg co drugi tydzień

U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, może być korzystne zwiększenie dawki:
- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie do 12. tygodnia.

Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w wieku od 6 do 17 lat, ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 5). Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 5. Dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca, począwszy od 4. tygodnia*
< 40 kg	• 80 mg w 0. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 80 mg w jednym dniu) oraz • 40 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 40 mg)	40 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	• 160 mg w 0. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 80 mg w jednym dniu lub jako jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz • 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 80 mg w jednym dniu)	80 mg co drugi tydzień

* Pacjenci pediatryczni, którzy ukończyli 18 lat podczas leczenia produktem AMGEVITA, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką podtrzymującą.

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż 8 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali oznak odpowiedzi na leczenie w tym okresie.

Stosowanie produktu AMGEVITA u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka w wieku od 2 lat jest zależna od masy ciała pacjenta (Tabela 6). Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

U dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka nie ma doświadczenia w leczeniu produktem AMGEVITA bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

Tabela 6. Dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka

Masa pacjenta	**Schemat dawkowania**
< 30 kg	20 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem

Rozpoczynając leczenie produktem AMGEVITA, dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów < 30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej produktu AMGEVITA u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu AMGEVITA u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt AMGEVITA może być dostępny w różnych stężeniach i/lub postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Sposób podawania

Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność produktu

W celu ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem AMGEVITA. Wydalanie adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem AMGEVITA nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem AMGEVITA (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne).*

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem AMGEVITA wystąpi nowe zakażenie, należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu AMGEVITA należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu AMGEVITA u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną: zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej") gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu, dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w Karcie Przypominającej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem AMGEVITA (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

W przypadku podejrzewania utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu AMGEVITA, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu AMGEVITA należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem AMGEVITA lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna ciężka choroba ogólnoustrojowa ze współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu AMGEVITA. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF, w tym adalimumab wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem AMGEVITA, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów, będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu AMGEVITA i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego

układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu AMGEVITA u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu AMGEVITA, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Zgłaszano ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksję po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu AMGEVITA i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych adalimumabem nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży, leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania adalimumabu wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu AMGEVITA. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem AMGEVITA (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu AMGEVITA u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą, leczonych w przeszłości metodą PUVA należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem AMGEVITA. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, zgłaszano również czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgłaszano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) albo pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać, w regularnych odstępach czasu, badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt AMGEVITA należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem AMGEVITA u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni produktem AMGEVITA mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na produkt AMGEVITA w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki produktu AMGEVITA w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt AMGEVITA u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). AMGEVITA jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem AMGEVITA u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem AMGEVITA może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długofalowego leczenia produktem AMGEVITA na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem AMGEVITA u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem AMGEVITA (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania produktu AMGEVITA w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu AMGEVITA z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem AMGEVITA należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że adalimumab nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 lat (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 lat (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,8 ml, to znaczy produkt leczniczyuznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy adalimumab podawano z metotreksatem w porównaniu ze stosowaniem w monoterapii. Podawanie adalimumabu bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu AMGEVITA i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF”).

Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu AMGEVITA i abataceptu (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF”).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie w ciągu najmniej pięciu miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu AMGEVITA.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2 100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu, w tym ponad 1 500 ciąż narażonych w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Do prospektywnych rejestrów kohortowych włączono 257 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) leczonych adalimumabem przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego żywego noworodka z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z ChLC leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChLC (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice bazowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń, nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie raportowano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ metodologiczne ograniczenia badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNFα, adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Produkt AMGEVITA należy stosować w okresie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego, u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka kobiecego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku kobiecym w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie białka immunoglobuliny G przechodzą wewnątrzjelitową proteolizę i mają niską biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt AMGEVITA może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

AMGEVITA może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu AMGEVITA mogą wystąpić zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub dłużej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych, kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak AMGEVITA, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu zgłaszano również powodujące zgon i zagrażające życiu zakażenia (w tym posocznicę, zakażenia oportunistyczne i gruźlicę), reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaite nowotwory złośliwe (w tym białaczkę, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Zgłaszano również ciężkie zaburzenia hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Na ogół typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 7. poniżej działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie Układ/narząd oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 7. Działania niepożądane

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
	Niezbyt często	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie *Mycobacterium avium complex*), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków[1)]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Często	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
	Niezbyt często	chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak**
	Rzadko	białaczka[1)]
	Częstość nieznana	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy[1)], rak z komórek Merkla (neuroendokrynny nowotwór złośliwy skóry)[1)], mięsak Kaposiego

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	Często	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
	Niezbyt często	samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	sarkoidoza[1)], zapalenie naczyń
	Rzadko	anafilaksja[1)]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zwiększenie stężenia lipidów
	Często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	bóle głowy
	Często	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
	Niezbyt często	udar mózgu[1)], drżenia mięśniowe, neuropatia
	Rzadko	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)[1)]
Zaburzenia oka	Często	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
	Niezbyt często	podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	głuchota, szumy uszne

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia serca*	Często	tachykardia
	Niezbyt często	zawał mięśnia sercowego[1)], zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak
	Niezbyt często	tętniak aorty, niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*	Często	astma, duszność, kaszel
	Niezbyt często	zator tętnicy płucnej[1)], śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy[1)]
	Rzadko	zwłóknienie płuc[1)]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	bóle brzucha, nudności i wymioty
	Często	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
	Niezbyt często	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy
	Rzadko	perforacja jelita[1)]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Niezbyt często	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B[1)], autoimmunologiczne zapalenie wątroby[1)]
	Częstość nieznana	niewydolność wątroby[1)]

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	Często	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczyca krostkowa dłoni i stóp)[1)], pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie[1)], świąd
	Niezbyt często	poty nocne, blizna
	Rzadko	rumień wielopostaciowy[1)], zespół Stevensa-Johnsona[1)], obrzęk naczynioruchowy[1)], zapalenie naczyń skóry[1)], liszajowate zmiany skórne[1)]
	Częstość nieznana	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego[1)]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
	Niezbyt często	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy
	Rzadko	zespół toczniopodobny[1)]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zaburzenia czynności nerek, krwiomocz
	Niezbyt często	oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka[1)]
	Niezbyt często	zapalenie
Badania diagnostyczne*	Często	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Częstość nieznana	zwiększenie masy ciała[2)]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	zaburzenia gojenia

* dodatkowe informacje znaleźć można w punktach 4.3, 4.4 i 4.8

** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

[1)] W tym dane z doniesień spontanicznych
[2)] W okresie leczenia trwającego 4–6 miesięcy w przypadku adalimumabu średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej wynosiła 0,3–1,0 kg we wskazaniach do stosowania u osób dorosłych, a w przypadku placebo (minus) -0,4–0,4 kg. W długotrwałych badaniach przedłużonych ze średnim czasem narażenia wynoszącym około 1–2 lat i bez grupy kontrolnej, obserwowano też zwiększenie masy ciała o 5–6 kg, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm warunkujący to działanie nie jest w pełni wyjaśniony, ale może mieć związek z przeciwzapalnym działaniem adalimumabu.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych leczonych adalimumabem raz w tygodniu był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka leczonych adalimumabem co drugi tydzień był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia [rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk] w porównaniu z 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

Zakażenia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjento-rok u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjento-rok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie adalimumabu po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjento-rok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjento-rok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych, dzieci i młodzieży, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydioidomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów, należących do populacji dzieci i młodzieży podczas badań klinicznych po zastosowaniu adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych), w których narażenie wynosiło 655,6 pacjento-lat. Ponadto nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 192 pacjentów podczas badań klinicznych adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w których narażenie wynosiło 498,1 pacjento-lat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych

u 77 pacjentów przy narażeniu wynoszącym 80,0 pacjento-lat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 93 pacjentów przy narażeniu wynoszącym 65,3 pacjento-lat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży podczas badania klinicznego adalimumabu u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie narażenie wynosiło 58,4 pacjento-lat.

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych adalimumabu u dorosłych, trwających co najmniej 12 tygodni u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 pacjento-lat u 5 291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu ze współczynnikiem 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 pacjento-lat u 3 444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Wśród tych przypadków raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone otwarte badania nad adalimumabem stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 pacjentów i ponad 26 439 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1 000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1 000 pacjento-lat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1 000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu adalimumabu do obrotu od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany spontanicznie współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1 000 pacjento-lat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1 000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3 441 leczonych produktem adalimumab, we wszystkich badaniach dotyczących stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek ani objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, w których okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych odnotowano zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy wartości prawidłowych u 6,1% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze. W większości przypadków zwiększenie aktywności AlAT obserwowano podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu. W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów nie odnotowano zwiększenia aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy wartości prawidłowych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w których okres kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,9% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W czasie do 52 tygodni leczenia, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 początkowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą), w których okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,8% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawki początkowe 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu, a następnie począwszy od 4. tygodnia 40 mg co tydzień) u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w okresie kontrolnym trwającym od 12. do 16. tygodnia zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy normy wystąpiło u 0,3% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg co drugi tydzień) u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, leczonych przez okres do 80 tygodni, z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni, odpowiednio u pacjentów leczonych adalimumabem i u pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy normy wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne.

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III adalimumabu, u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (n = 93), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (n = 31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień (n = 32), podawanych po dawkach indukcyjnych zależnych od masy ciała wynoszących 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (n = 63) lub po dawkach indukcyjnych 2,4 mg/kg

mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (n = 30), zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × GGN wystąpiło u 1,1% (1/93) pacjentów.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach pacjenci ze zwiększoną aktywnością AlAT nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przemijające i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, w tym autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym adalimumabem i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu ze stosowaniem adalimumabu w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż dawka zalecana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Kod ATC: L04AB04

AMGEVITA jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC_{50} wynosi 0,1-0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu adalimumabu zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy

(MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Po leczeniu adalimumabem obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF-α. Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

W badaniach klinicznych adalimumab oceniono u ponad 3 000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy.

W badaniu I w RZS oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg adalimumabu lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II w RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Podawano im adalimumab w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub adalimumab co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nieotrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków modyfikujących przebieg choroby.

W badaniu III w RZS oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat, u których metotreksat w dawce 12,5 do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu w dawce 10 mg co tydzień. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg adalimumabu co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg adalimumabu co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia 457 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie adalimumabu 40 mg/matotreksatu co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniu IV w RZS u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci albo nigdy nie przyjmowali innych leków modyfikujących przebieg choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak: metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg adalimumabu lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V w RZS oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono

skuteczność skojarzonego leczenia adalimumabem 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, adalimumabem 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia 497 pacjentów włączono do fazy otwartej stanowiącej kontynuację badania, w której 40 mg adalimumabu podawano co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III w RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V w RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III w RZS były również zmiany w jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

W badaniach I, II i III w RZS odsetek pacjentów leczonych adalimumabem, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	**Badanie I w RZS[a]****		**Badanie II w RZS[a]****	**Badanie III w RZS[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 miesięcy	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

[a] Badanie I w RZS w 24. tygodniu, badanie II w RZS w 26. tygodniu, badanie III w RZS w 24. i 52. tygodniu
[b] 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień
[c] MTX = metotreksat; NA = nie dotyczy
** $p < 0,01$, adalimumab w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV w RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, wskaźnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)] poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniu III w RZS poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

W fazie otwartej stanowiącej przedłużenie badania III w RZS, u większości pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w skali ACR odpowiedź ta utrzymywała się podczas obserwacji prowadzonej przez okres do 10 lat. 114 z 207 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie przez 5 lat. Spośród nich, u 86 pacjentów (75,4%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 72 pacjentów (63,2%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 41 pacjentów (36%) – odpowiedź 70 w skali ACR. 81 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Spośród nich, u 64 pacjentów (79,0%) stwierdzono

odpowiedź 20 w skali ACR, u 56 pacjentów (69,1%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 43 pacjentów (53,1%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W badaniu IV w RZS odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych adalimumabem plus standardowe leczenie była istotnie statystycznie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo plus standardowe leczenie ($p < 0,001$).

W badaniach I-IV w RZS pacjenci leczeni adalimumabem osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu z grupą otrzymującą placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V w RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i adalimumab w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 9).

Tabela 9. Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V w RZS (odsetek pacjentów)

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

p^a - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
p^b - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
p^c - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. Z 542 pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień, 170 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Z tych pacjentów 154 pacjentów (90,6%) wykazało odpowiedź 20 w skali ACR, 127 pacjentów (74,7%) wykazało odpowiedź 50 w skali ACR i 102 pacjentów (60,0%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 (CRP) < 2,6] w porównaniu z 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab w monoterapii. Leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i adalimumabu w monoterapii ($p < 0,001$), jeśli brać pod uwagę osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznanym umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$). Z 342 uczestników badania, którym pierwotnie przydzielono leczenie adalimumabem w monoterapii lub leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, a następnie włączono ich do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Spośród nich, jak poinformowano, 109 (63,7%) uczestników pozostawało w remisji choroby po upływie 10 lat.

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III w RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych adalimumabem wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score - TSS) i jej składowych, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni adalimumabem i metotreksatem wykazali w badaniu radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 10).

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby będącym kontynuacją badania III w RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w tej podgrupie pacjentów. Po 8 latach 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniono radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniono radiologicznie. Spośród tych pacjentów 40 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 10. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III w RZS

	Placebo/ MTX[a]	**Adalimumab/ MTX 40 mg co drugi tydzień**	**Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95% przedział ufności[b])**	**Wartość p**
Całkowita skala Sharpa	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Skala oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skala oceny ZSS[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] MTX = Metotreksat
[b] 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i adalimumabem
[c] na podstawie analizy rang
[d] ZSS – zwężenie szpar stawowych

W badaniu V w RZS, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz Tabela 11).

Tabela 11. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V w RZS

	MTX n = 257 (95% przedział ufności)	**Adalimumab n = 274 (95% przedział ufności)**	**Adalimumab/ MTX n = 268 (95% przedział ufności)**	**Wartość p[a]**	**Wartość p[b]**	**Wartość p[c]**
Całkowita skala Sharpa	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala oceny nadżerek	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p[a] Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
p[b] Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
p[c] Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez postępu choroby (zmiana wartości wyjściowej zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa ≤ 0,5) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu ze stosowaniem metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, p < 0,001) i adalimumabu w monoterapii (odpowiednio 50,7%, p < 0,002 i 44,5%, p < 0,001).

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS w 10. roku średnia zmiana wartości wyjściowych w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie odpowiednio metotreksatem w monoterapii, adalimumabem w monoterapii i terapię skojarzoną adalimumabem i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i stan czynnościowy

Związaną ze stanem zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia" (ang. Health Assessment Questionnaire-HAQ) w czterech oryginalnych, odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III w RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie, większej poprawy początkowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu z placebo, a w badaniu III w RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia" (ang. Short Form Health Survey – SF-36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego" (ang. Physical Component Summary - PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

W badaniu III w RZS, prowadzonym metodą otwartej próby, u większości pacjentów, którzy osiągnęli poprawę sprawności fizycznej i kontynuowali leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V w RZS, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę (p < 0,001) w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i adalimumabu w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano adalimumab 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowalająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie lekami modyfikującymi przebieg choroby, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania (n = 215, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub

16., lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nieodpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu I w ZZSK z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 12).

Tabela 12. Odpowiedzi skuteczności w badaniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie I w ZZSK
Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych

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

***, ** Statystycznie istotne, gdy p < 0,001, < 0,01 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.
[a] Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of Spondyloarthritis International Society, ASAS)
[b] Wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF-36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

Podobne tendencje (nie wszystkie istotne statystycznie) obserwowano w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym II w ZZSK z podwójnie ślepą próbą u 82 dorosłych pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Bezpieczeństo i skuteczność adalimumabu oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych (nr-axSpA). Badanie nr-axSpA I oceniało pacjentów z aktywną nr-axSpA. Badanie nr-axSpA II było badaniem wycofania leczenia u pacjentów z aktywną nr-axSpA, którzy osiągnęli remisję podczas leczenia adalimumabem w fazie otwartej badania.

Badanie nr-axSpA I

W badaniu nr-axSpA I adalimumab 40 mg co drugi tydzień oceniano u 185 pacjentów w randomizowanym, trwającym 12 tygodni, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów z aktywną nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] wynosiła 6,4 dla pacjentów leczonych adalimumabem i 6,5 dla pacjentów otrzymujących placebo), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 1 NLPZ lub nietolerancję ≥ 1 NLPZ lub mieli przeciwwskazanie do stosowania NLPZ.

W chwili włączenia do badania 33 (18%) pacjentów leczono równocześnie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, a 146 (79%) pacjentów NLPZ. Po okresie podwójnie ślepej próby nastąpił okres badania otwartego, podczas którego pacjenci otrzymywali adalimumab 40 mg co drugi tydzień podskórnie przez dodatkowo do 144 tygodni. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo (patrz Tabela 13).

Tabela 13. Skuteczność odpowiedzi w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA I

Podwójnie ślepa próba odpowiedź w 12. tygodniu	**Placebo (n = 94)**	**Adalimumab n = 91**
ASAS[a]40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS częściowa remisja	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c, d, e]	-0,3	-1,0***
ASDAS nieaktywna choroba	4%	24%***
hs-CRP[d, f, g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] badanie MRI stawów krzyżowo-biodrowych[d, i]	-0,6	-3,2**
SPARCC badanie MRI kręgosłupa[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] ASAS = Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
[b] BASDAI = wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
[c] ASDAS = skala aktywności w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] średnia zmiana w porównaniu z wartością początkową
[e] n = 91 placebo i n = 87 adalimumab
[f] hs-CRP = wysoko czułe białko C-reaktywne (mg/l) (ang. high sensitivity C-Reactive Protein)
[g] n = 73 placebo i n = 70 adalimumab
[h] SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n = 84 placebo i adalimumab
[j] n = 82 placebo i n = 85 adalimumab
***, **, * różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001, < 0,01 i < 0,05 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych utrzymywała się podczas leczenia adalimumabem do 156. tygodnia włącznie.

Zahamowanie procesu zapalnego

Istotna poprawa objawów przedmiotowych zapalenia mierzona stężeniem hs-CRP oraz w badaniu metodą rezonansu magnetycznego zarówno stawów krzyżowo-biodrowych, jak i kręgosłupa utrzymywała się u pacjentów leczonych adalimumabem do odpowiednio 156. i 104. tygodnia włącznie.

Jakość życia i stan czynnościowy

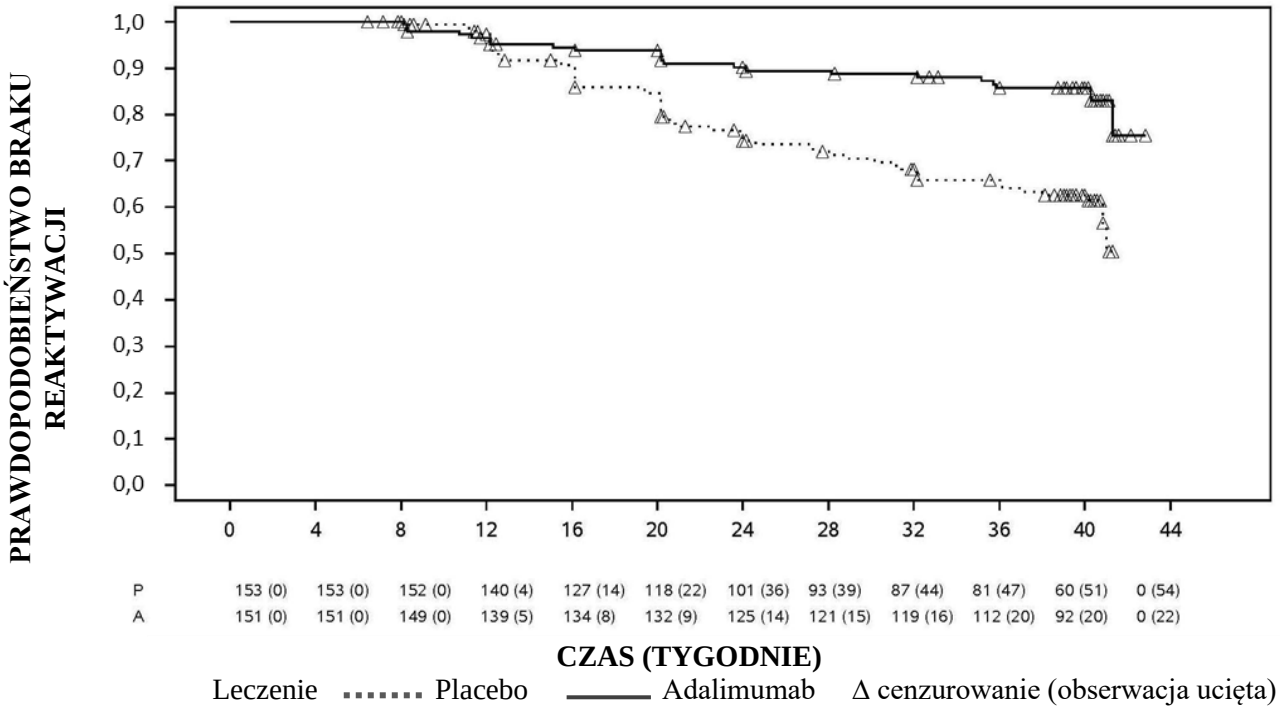
Zależną od stanu zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano stosując kwestionariusze HAQ-S (ang. Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies – kwestionariusz oceny zdrowia w spondyloartropatiach) i SF-36. W porównaniu z placebo stosowanie adalimumabu dało istotnie większą poprawę w całkowitej ocenie punktowej HAQ-S i ocenie punktowej składowej fizycznej (ang. Physical Component Score, PCS) kwestionariusza SF-36, od wartości początkowych do 12. tygodnia. Poprawa związanej ze zdrowiem jakości życia i sprawności fizycznej utrzymywała się w otwartym badaniu kontynuacyjnym do 156. tygodnia włącznie.

Badanie nr-axSpA II

Sześćset siedemdziesięciu trzech (673) pacjentów z aktywną nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [BASDAI] wynosiła 7,0) którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancję lub mieli przeciwwskazanie do stosowania NLPZ, zostało włączonych w fazie otwartej badania nr-axSpA II, podczas którego otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 28 tygodni. Pacjenci ci mieli także obiektywne dowody zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub kręgosłupa w badaniu MRI lub podwyższony poziom hs-CRP. Pacjenci, którzy osiągnęli trwałą remisję przez co najmniej 12 tygodni (n = 305) (ASDAS < 1,3 w tygodniu 16., 20., 24. i 28.) podczas fazy otwartej badania, zostali następnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kontynuację leczenia adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień (n = 152) lub placebo (n = 153) przez dodatkowe 40 tygodni w kontrolowanym placebo okresie z podwójnie ślepą próbą (całkowity czas trwania badania 68 tygodni). Pacjenci, u których wystąpiła reaktywacja choroby w okresie badania z podwójnie ślepą próbą mogli stosować adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień w leczeniu ratującym przez co najmniej 12 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów bez reaktywacji w 68. tygodniu badania. Reaktywacja była definiowana jako ASDAS ≥ 2,1 przez dwie kolejne wizyty w odstępie czterech tygodni. W porównaniu z placebo, większy odsetek pacjentów przyjmujących adalimumab nie wykazywał reaktywacji choroby w fazie badania z podwójnie ślepą próbą (70,4% w porównaniu z 47,1%, p < 0,001) (Rycina 1).

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do braku reaktywacji w badaniu nr-axSpA II



Uwaga: P = Placebo [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)]; A = Adalimumab [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)].

Spośród 68 pacjentów przydzielonych do grupy wycofania z leczenia, u których wystąpiła reaktywacja choroby, 65 ukończyło 12 tygodni leczenia ratującego adalimumabem, z czego 37 (56,9%) ponownie osiągnęło remisję (ASDAS <1,3) po 12 tygodniach wznowienia leczenia otwartego.

W 68. tygodniu pacjenci otrzymujący kontynuację leczenia adalimumabem wykazali istotną statystycznie większą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA w porównaniu z pacjentami przydzielonymi do badania wycofania z leczenia w okresie podwójnie ślepej próby (Tabela 14).

Tabela 14. Skuteczność odpowiedzi w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA II

Podwójnie ślepa próba **Odpowiedź w 68. tygodniu**	**Placebo** **n = 153**	**Adalimumab** **n = 152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] częściowa remisja	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] nieaktywna choroba	33,3%	57,2%***
Częściowa reaktywacja[d]	64,1%	40,8%***

[a] Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of SpondyloArthritis International Society).
[b] Wartość początkowa definiowana jako wartość początkowa w fazie otwartej badania, w której pacjenci mieli aktywną chorobę.
[c] ASDAS = skala aktywności w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).
[d] Częściowa reaktywacja definiowana jako ASDAS ≥ 1,3 ale < 2,1 przez 2 kolejne wizyty.
***, ** różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001 i < 0,01 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, badano stosowanie adalimumabu 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badania I i II w ŁZS. W badaniu I w ŁZS trwającym 24 tygodnie, leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu II w ŁZS trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby. Po zakończeniu obydwu badań, 383 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, będącego ich przedłużeniem, w którym adalimumab 40 mg podawano co drugi tydzień.

Brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność adalimumabu u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa ze względu na małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.

Tabela 15. Odpowiedź w skali ACR w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

	Badanie I w ŁZS		**Badanie II w ŁZS**	
Odpowiedź	**Placebo** **n = 162**	**Adalimumab** **n = 151**	**Placebo** **n = 49**	**Adalimumab** **n = 51**
ACR 20				
12. tydzień	14%	58%***	16%	39%*
24. tydzień	15%	57%***	N/A	N/A

	Badanie I w ŁZS		Badanie II w ŁZS	
Odpowiedź	**Placebo n = 162**	**Adalimumab n = 151**	**Placebo n = 49**	**Adalimumab n = 51**
ACR 50				
12. tydzień	4%	36%***	2%	25%***
24. tydzień	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. tydzień	1%	20%***	0%	14%*
24. tydzień	1%	23%***	N/A	N/A

*** - p < 0,001 dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo
* - p < 0,05 dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo;
N/A - nie dotyczy

W badaniu I w ŁZS odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W będącym jego przedłużeniem badaniu, prowadzonym metodą otwartej próby odpowiedzi w skali ACR utrzymywały się przez okres do 136 tygodni.

Zmiany radiologiczne oceniano w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów. Zdjęcia rentgenowskie dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano wyjściowo i w 24. tygodniu w czasie badania metodą podwójnie ślepej próby, gdy pacjenci otrzymywali adalimumab lub placebo oraz w 48. tygodniu, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w otwartej próbie. Stosowano modyfikowaną całkowitą skalę Sharpa (mTSS), która obejmowała dystalne stawy międzypaliczkowe (tzn. nie była taka sama jak skala TSS stosowana w ocenie reumatoidalnego zapalenia stawów).

Leczenie adalimumabem w porównaniu z placebo zmniejszyło szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów mierzoną zmianą w stosunku do wartości początkowej mTSS (średnia ± SD), która wynosiła 0,8 ± 2,5 w grupie otrzymującej placebo (w 24. tygodniu) w porównaniu z 0,0 ± 1,9 (p < 0,001) w grupie otrzymującej adalimumab (w 48. tygodniu).

Spośród osób leczonych adalimumabem bez wykazanego radiologicznie postępu choroby od oceny początkowej do 48. tygodnia (n = 102), u 84% nadal nie wykazano radiologicznie postępu choroby do 144. tygodnia leczenia włącznie. W 24. tygodniu pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotną statystycznie poprawę sprawności fizycznej, ocenianą przy pomocy HAQ oraz „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia" (SF 36) w porównaniu z placebo. Poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się podczas kontynuacji badania metodą otwartej próby do 136. tygodnia.

Łuszczyca

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) [zmienione chorobowo ≥ 10% powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczycy PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 lub ≥ 10], którzy byli kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii w randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Siedemdziesiąt trzy procent (73%) pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II w łuszczycy poddanych zostało uprzednio leczeniu systemowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z współistniejącą łuszczycą dłoni i (lub) stóp, którzy byli kandydatami do leczenia systemowego w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie III w łuszczycy).

W badaniu I w łuszczycy (REVEAL) oceniano 1 212 pacjentów podczas trzech okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości początkowej) przechodzili do okresu B i w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła ≥ PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni

losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach średnia początkowa wartość PASI wynosiła 18,9, a początkowa ocena PGA (ang. Physician's Global Assessment) wahała się od „umiarkowanej" (53% uczestników) przez „ciężką" (41%) do „bardzo ciężkiej" (6%).

W badaniu II w łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z metotreksatem i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo, metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia tak, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Brak dostępnych danych porównujących adalimumab i metotreksat w okresie dłuższym niż 16 tygodni leczenia. U pacjentów otrzymujących metotreksat, którzy wykazali odpowiedź ≥ PASI 50 w 8. i (lub) 12. tygodniu nie zwiększano dawki. We wszystkich leczonych grupach średnia początkowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „łagodnej" (< 1%) przez „umiarkowaną" (48%) i „ciężką" (46%) do „bardzo ciężkiej" (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III w łuszczycy mogli zostać włączeni do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, w którym adalimumab podawano przez co najmniej 108 dodatkowych tygodni.

W badaniach I i II w łuszczycy, pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź ocenianą na PASI 75 w stosunku do wartości początkowej (patrz Tabele 16 i 17).

Tabela 16. Badanie I w łuszczycy (REVEAL) - Wyniki skuteczności w 16 tygodniu

	Placebo n = 398 n (%)	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26(6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: czysta/prawie czysta	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany dla ośrodków
[b] p < 0,001 adalimumab w porównaniu z placebo

Tabela 17. Badanie II w łuszczycy (CHAMPION) – wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	Placebo n = 53 n (%)	**Metotreksat n = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień 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: czysta/prawie czysta	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a, b]

[a] p < 0,001 adalimumab w porównaniu z placebo
[b] p < 0,001 adalimumab w porównaniu z metotreksatem
[c] p < 0,01 adalimumab w porównaniu z placebo
[d] p < 0,05 adalimumab w porównaniu z metotreksatem

W badaniu I w łuszczycy u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w porównaniu z 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, p < 0,001, wystąpiła „utrata odpowiedniej reakcji na leczenie"

(punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości początkowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili odpowiednią reakcję na leczenie" po powtórnym losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do badania prowadzonego metodą otwartej próby, 38% (25/66) i 55% (36/66) odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, którzy w 16. i 33. tygodniu wykazali odpowiedź na leczenie PASI 75, otrzymywało adalimumab przez 52 tygodnie w ramach badania I w łuszczycy, a następnie kontynuowało leczenie w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. U tych pacjentów, po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni) odsetki odpowiedzi na leczenie PASI 75 i PGA określana jako „czysta" lub „prawie czysta" wynosiły odpowiednio 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za niereagujących na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności leczenia albo u których konieczne było znaczne zwiększenie dawki, wykazała że odsetki odpowiedzi PASI 75 i PGA określana jako „czysta" lub „prawie czysta" wynosiły u tych pacjentów odpowiednio 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (łącznie 160 tygodni).

Łącznie u 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. W okresie, w którym zaprzestano leczenia, objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu objawów choroby (obniżenie oceny PGA do „umiarkowana" lub jeszcze gorszy wynik) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpił pełny nawrót choroby podczas okresu zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta" lub „prawie czysta" uzyskano łącznie u 76,5% (218 z 285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123 ze 178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95 ze 107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby). W okresie powtórnego leczenia obserwowano podobny profil bezpieczeństwa jak przed zaprzestaniem leczenia.

W 16. tygodniu uzyskano istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index - DLQI) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (badania I i II) oraz metotreksatem (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF 36 była również istotna w porównaniu z placebo.

W badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby spośród pacjentów, którym zwiększono dawkę z 40 mg co drugi tydzień do 40 mg co tydzień z powodu odpowiedzi PASI mniejszej niż 50%, 26,4% (92/349) i 37,8% (132/349) pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI 75 odpowiednio w tygodniu 12. i 24.

W badaniu III w łuszczycy (REACH) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu *versus* placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia po podaniu dawki początkowej) lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab, osiągnął ocenę PGA „czysta" lub „prawie czysta" dla zmian na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 30,6% w porównaniu do 4,3% [p = 0,014]).

W badaniu IV w łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a nasptępnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psorasis Severity Index – mNAPSI), globalną ocenę łuszczycy paznokci rąk przez

lekarza (ang. Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis – PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) (patrz Tabela 18). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area) zajętą przez zmiany łuszczycowe [BSA ≥ 10% (60% pacjentów) oraz BSA < 10% i ≥ 5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 18. Badanie IV w łuszczycy – Wyniki skuteczności w 16., 26. i 52. tygodniu

Punkt końcowy	**16. tydzień Kontrolowane placebo**		**26. tydzień Kontrolowane placebo**		**52. tydzień Próba otwarta**
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 109	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F czysta/minimalna oraz ≥ 2. stopnia poprawa (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Odsetek zmiany w całkowitej ocenie paznokci rąk w skali NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, adalimumab vs placebo					

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index – DLQI).

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu oceniano w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz w otwartym badaniu kontynuacyjnym u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie tolerowali, mieli przeciwwskazanie do stosowania lub wykazywali niewystarczającą odpowiedź na trwającą co najmniej 3 miesiące próbę stosowania układowej antybiotykoterapii. U pacjentów w badaniach HS-I i HS-II występowała choroba w II lub III stopniu zaawansowania klinicznego wg Hurley z co najmniej 3 ropniami lub zapalnymi guzkami.

W badaniu HS-I (PIONEER I) oceniano 307 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania nie zezwalano na jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (adalimumab 40 mg raz w tygodniu, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali adalimumab 40 mg raz w tygodniu w okresie B.

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu oraz począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w czasie przystąpienia do badania. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (od 12. do 35 tygodnia adalimumab 40 mg raz w tygodniu, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym adalimumab 40 mg podawano raz w tygodniu. Średnia ekspozycja w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiła 762 dni. Przez cały okres trwania wszystkich 3 badań pacjenci stosowali codzienne przemywanie środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby drożnych przetok w porównaniu ze stanem początkowym). Zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w czasie włączenia do badania mieli początkową ocenę 3 lub większą w skali 11-stopniowej.

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów w badaniu HS-II odczuwał klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS (patrz Tabela 19). U pacjentów leczonych adalimumabem ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

Tabela 19. Wyniki skuteczności leczenia po 12 tygodniach, badania kliniczne HS I i HS II

	Badanie HS I		**Badanie HS II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg co tydzień**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg co tydzień**
Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a]	n = 154 40 (26,0%)	n = 153 64 (41,8%)*	n = 163 45 (27,6%)	n = 163 96 (58,9%)***
Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o 30%[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 vs placebo

[a] Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów

[b] Spośród wszystkich pacjentów z początkową oceną nasilenia bólu skóry związanego z HS ≥ 3 w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0-10; 0 = całkowity brak bólu skóry, 10 = najgorszy wyobrażalny ból skóry.

Leczenie adalimumabem 40 mg raz w tygodniu istotnie zmniejszyło ryzyko nasilenia występowania ropni i drożnych przetok. U około dwa razy większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej placebo w pierwszych 12 tygodniach badań HS-I i HS-II, w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej adalimumab, wystąpiło nasilenie występowania ropni (odpowiednio 23,0% w porównaniu z 11,4%) i drożnych przetok (odpowiednio 30,0% w porównaniu z 13,9%).

W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzonym sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg w 12. tygodniu, odsetek HiSCR w 36. tygodniu był wyższy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie adalimumabu w porównaniu z pacjentami, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień, lub u których leczenia zaprzestano (patrz Tabela 20).

Tabela 20. Odsetek pacjentów[a] osiągających HiSCR[b] w 24. i 36. tygodniu, którym powtórnie przydzielono leczenie w 12. tygodniu po wcześniejszym stosowaniu adalimumabu raz w tygodniu

	Placebo (odstawienie leczenia) n = 73	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 70**	**Adalimumab 40 mg raz na tydzień n = 70**
24. tydzień	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. tydzień	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia.
[b] Pacjenci spełniający wymienione w protokole kryteria utraty odpowiedzi lub nie uzyskujący poprawy nie mogli kontynuować udziału w badaniach i byli klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie.

Wśród pacjentów, którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu i otrzymywali ciągłe leczenie adalimumabem raz w tygodniu, odsetek HiSCR w 48. tygodniu wynosił 68,3%, a w 96. tygodniu - 65,1%. W dłuższym leczeniu adalimumabem 40 mg raz w tygodniu przez 96 tygodni nie ustalono nowych wniosków odnośnie do bezpieczeństwa stosowania.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia adalimumabem w 12. tygodniu w badaniach HS-I i HS-II, odsetek HiSCR 12 tygodni po powtórnym wprowadzeniu adalimumab 40 mg raz w tygodniu powrócił do poziomu podobnego do obserwowanego przed odstawieniem leczenia (56,0%).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C)

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1 500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna" (ang. Crohn's Disease Activity Index - CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I (CLASSIC I) i badanie II (GAIN) w ChL-C. W badaniu I w ChL-C 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II w ChL-C 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie reagowały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu III (CHARM) w ChL-C oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu III w ChL-C 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChL-C przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Badanie I w ChL-C: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			**Badanie II w ChL-C: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem**	
	Placebo n = 74	**Adalimumab 80/40 mg n = 75**	**Adalimumab 160/80 mg n = 76**	**Placebo n = 166**	**Adalimumab 160/80 mg n = 159**
4. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla adalimumabu w porównaniu z placebo.
* p < 0,001
** p < 0,01

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano podobne współczynniki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu III w ChL-C w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 22. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 22. Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Placebo	**40 mg Adalimumab co drugi tydzień**	**40 mg Adalimumab co tydzień**
26. tydzień	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tydzień	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 dla adalimumabu w porównaniu z placebo, porównanie parami odsetków
** p < 0,02 dla adalimumabu w porównaniu z placebo, porównanie parami odsetków
[a] Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem w porównaniu z 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 pacjentów z badania I w ChL-C oraz 272/777 pacjentów z badań II i III w ChL-C poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach I i II w ChL-C statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu z placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChL-C oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Bezpieczeństwo i skuteczność wielokrotnych dawek adalimumabu oceniano u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo 6 do 12 punktów z podskalą obrazu endoskopowego 2 do 3 punktów) w randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo.

W badaniu I we WZJG 390 pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo w tygodniach 0 i 2., 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu lub 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Po 2. tygodniu pacjenci w obydwu ramionach, w których stosowano adalimumab otrzymywali dawkę 40 mg co drugi tydzień. Remisję kliniczną (definiowana jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w podskali > 1) oceniano w 8. tygodniu.

W badaniu II we WZJG 248 pacjentów otrzymywało 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i następnie 40 mg co drugi tydzień, a 246 pacjentów otrzymywało placebo. Wyniki kliniczne oceniano w 8. tygodniu pod kątem indukcji remisji oraz w 52. tygodniu pod kątem utrzymywania się remisji.

W 8. tygodniu remisję kliniczną osiągnięto u statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie indukcyjne adalimumabem 160/80 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniu I we WZJG (odpowiednio 18% vs 9%, p=0,031) i w badaniu II we WZJG (odpowiednio 17% vs 9%, p = 0,019). W badaniu II we WZJG spośród pacjentów leczonych adalimumabem, którzy byli w stanie remisji w 8. tygodniu, 21/41 (51%) pozostawało w stanie remisji w 52. tygodniu.

W tabeli 23 przedstawiono wyniki całej populacji badania II we WZJG.

Tabela 23. Odpowiedź, remisja i wygojenie błony śluzowej w badaniu II we WZJG (odsetek pacjentów)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg co drugi tydzień**
52. tydzień	**n = 246**	**n = 248**
Odpowiedź kliniczna	18%	30%*
Remisja kliniczna	9%	17%*
Wygojenie błony śluzowej	15%	25%*
Remisja wolna od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni[a]	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. i 52. tydzień		
Utrzymująca się odpowiedź	12%	24%**
Utrzymująca się remisja	4%	8%*
Utrzymujące się wygojenie błony śluzowej	11%	19%*

Remisja kliniczna: ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w podskali > 1;
Odpowiedź kliniczną stanowi zmniejszenie, w porównaniu z wartością początkową, oceny punktowej aktywności choroby w skali Mayo o ≥ 3 punkty i ≥ 30% oraz zmniejszenie w podskali oceny krwawienia z odbytnicy [ang. rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 lub bezwzględna ocena RBS wynosząca 0 lub 1;
* $p < 0,05$ dla adalimumabu vs placebo porównanie parami odsetków
** $p < 0,001$ dla adalimumabu vs placebo porównanie parami odsetków
[a] Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Spośród pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną w 8. tygodniu, w 52. tygodniu odpowiedź stwierdzono u 47%, remisję u 29%, wygojenie błony śluzowej u 41% i remisję wolną od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni u 20%.

Około 40% pacjentów w badaniu II w WZJG było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu z pacjentami uprzednio nieleczonymi antagonistą TNF. W 52. tygodniu spośród pacjentów uprzednio bez powodzenia leczonych antagonistą TNF remisję osiągnęło 3% pacjentów otrzymujących placebo i 10% pacjentów otrzymujących adalimumab.

Pacjenci z badań I i II w WZJG mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długoterminowym badaniu III będącym przedłużeniem tych badań. Po 3 latach terapii adalimumabem 75% pacjentów (301/402) pozostawało w remisji ocenianej za pomocą podskali Mayo.

Współczynniki hospitalizacji

W czasie 52. tygodni prowadzenia badań klinicznych I i II w WZJG w ramieniu terapii adalimumabem obserwowano niższe współczynniki hospitalizacji ze wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu z ramieniem otrzymującym placebo. Liczba hospitalizacji ze wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjento-rok vs 0,26 na pacjento-rok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjento-rok vs 0,22 na pacjento-rok.

Jakość życia

W badaniu II we WZJG leczenie adalimumabem doprowadziło do poprawy w ocenie wg Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Zapalenie błony naczyniowej oka

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i

II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej w dawce 40 mg co drugi tydzień. Dozwolone było podawanie jednego niebiologicznego leku immunosupresyjnego w stałych dawkach.

W badaniu UV I oceniano 217 pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka pomimo leczenia kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 60 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

W badania UV II oceniano 226 pacjentów z nieaktywną postacią zapalenia błony naczyniowej oka, u których w momencie rozpoczynania badania konieczne było długotrwałe leczenie kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 35 mg/dobę) w celu kontroli objawów choroby. Następnie u pacjentów stopniowo zmniejszano dawki, zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 19. tygodnia.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia". Niepowodzenie leczenia definiowano stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zapalnych zmian siatkówki i naczyniówki i (lub) zapalnych zmian naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej (ang. anterior chamber, AC), stopnia zmętnienia ciała szklistego (ang. vitreous haze, VH) i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. best corrected visual activity, BCVA).

Pacjenci, którzy ukończyli badania UV I i UV II byli kwalifikowani do niekontrolowanego, długoterminowego badania przedłużonego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni. Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki adalimumab był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz Tabela 24). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu z placebo (patrz rycina 2).

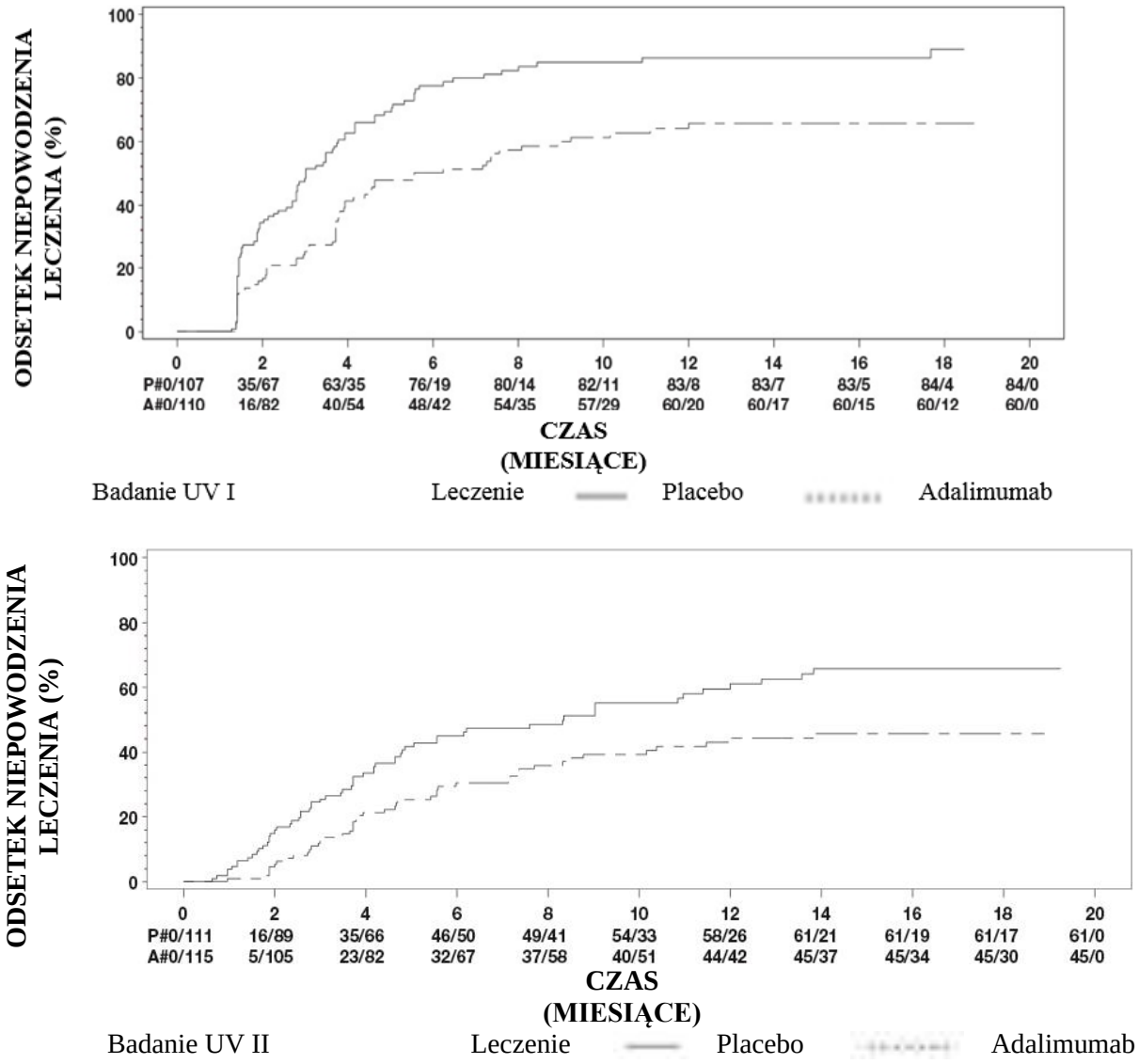
Tabela 24. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II

Analiza leczenia	**n**	**Niepowodzenie n (%)**	**Mediana czasu do niepowodzenia (miesiące)**	**HR[a]**	**CI 95% dla HR[a]**	**Wartość p[b]**
Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 0,70	< 0,001
Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39 0,84	0,004

Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.
[a] HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.
[b] p - wartość dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank.

[c] NE = nieoznaczalne (ang. not estimable). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) albo w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II)



Uwaga: P# = Placebo (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów); A# = Adalimumab (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów).

W badaniu UV I statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu z placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania, stanowiącego przedłużenie badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchyleń lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej z powodu operacji zaćmy lub witrektomii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%), otrzymało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji u 216 (80,3%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej ≤ 0,5+, stopień zmętnienia ciała szklistego ≤ 0,5+) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce ≤ 7,5 mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez

stosowania steroidu. W 78. tygodniu, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o < 5 liter) w 88,6% oczu. Na ogół, dane uzyskane po 78. tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. W sumie spośród pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu, 18% przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

Efekty leczenia zgłaszane przez pacjentów dotyczące funkcjonowania związanego z widzeniem mierzono w obydwu badaniach za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie istotnymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do bliży i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I oraz ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane z widzeniem nie przemawiały liczbowo na korzyść adalimumabu w widzeniu barwnym w badaniu UV I oraz w widzeniu barwnym, widzeniu obwodowym i widzeniu do bliży w badaniu UV II.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko adalimumabowi mogą pojawić się w trakcie terapii adalimumabem. Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w dwóch badaniach klinicznych (pJIA I i II) u dzieci z czynną postacią wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub MIZS o dalszym przebiegu wielostawowym, u których występowały rozmaite typy początku MIZS [najczęściej seronegatywne (RF-) lub seropozytywne (RF+) zapalenie wielostawowe lub rozszerzająca się postać skąpostawowa].

pJIA I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (ang. *open-label lead in*, OL LI) pacjentów przydzielono do dwóch grup - leczonych MTX (metotreksatem) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX, albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego leku. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki leków z grupy NLPZ i (lub) prednizon (≤ 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg/dobę). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 24 mg/m^2 pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Podział pacjentów wg wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie OL LI przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25. Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI

Grupa wiekowa	Wyjściowa liczba pacjentów n (%)	Dawka minimalna, mediana dawki i dawka maksymalna
4 do 7 lat	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 lat	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 lat	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby i otrzymywali albo adalimumab w dawce 24 mg/m^2 pc. do maksymalnie 40 mg albo placebo co drugi tydzień przez dodatkowo 32 tygodnie lub do momentu reaktywacji choroby. Kryteria reaktywacji choroby określono jako pogorszenie o ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowych ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, ≥ 2 zaatakowanych czynną chorobą stawów lub poprawę o > 30% nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie reaktywacji choroby, pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy otwartej będącej kontynuacją badania.

Tabela 26. Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS

Grupa	**MTX**		**Bez MTX**	
Faza				
OL LI 16 tygodni				
Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/n)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Wyniki skuteczności				
Podwójnie zaślepiona 32 tygodnie	Adalimumab/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Reaktywacja choroby po zakończeniu okresu 32 tygodni[a] (n/n)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Mediana czasu do reaktywacji choroby	> 32 tygodnie	20 tygodni	> 32 tygodnie	14 tygodni

[a] Odpowiedzi 30/50/70 w pediatrycznej skali ACR w 48. tygodniu istotnie większe niż u pacjentów otrzymujących placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tygodniu (n = 144), odpowiedzi 30/50/70/90 w pediatrycznej skali ACR utrzymywały się przez okres do sześciu lat w fazie otwartej będącej kontynuacją badania (ang. *open label extension,* OLE) u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały okres trwania badania. Ogółem 19 pacjentów (11 w grupie wiekowej 4 do 12 lat w chwili rozpoczęcia leczenia oraz 8 pacjentów w grupie wiekowej 13 do 17 lat w chwili rozpoczęcia leczenia) leczono przez 6 lat lub dłużej.

Na ogół, odpowiedź na leczenie była lepsza i u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono przeciwciała, gdy stosowano w skojarzeniu adalimumab i MTX w porównaniu do adalimumabu w monoterapii. Biorąc pod uwagę te wyniki zaleca się stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z MTX lub stosowanie w monoterapii u pacjentów, dla których MTX nie jest odpowiedni (patrz punkt 4.2).

pJIA II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym u 32 dzieci (w wieku od 2 do <4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała <15 kg) z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wielostawowym MIZS. Pacjenci otrzymywali adalimumab 24 mg/m^2 pc., do maksymalnie 20 mg co drugi tydzień jako dawkę pojedynczą we

wstrzyknięciu podskórnym przez co najmniej 24 tygodnie. W okresie badania większość pacjentów przyjmowała równocześnie MTX, a mniej z nich informowało o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

W 12. i 24. tygodniu, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych, odsetek odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR wynosił odpowiednio 93,5% i 90,0%. Odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu wynosił odpowiednio 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu (n=27 z 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się do 60 tygodni w fazie OLE u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały ten okres. Ogółem, 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6 do 17 lat), u których rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 24 mg/m^2 pc. do maksymalnie 40 mg albo do grupy otrzymującej placebo; produkty podawano co drugi tydzień przez okres 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie zaślepioną nastąpiła faza otwarta (ang. *open-label*, OL), podczas której pacjentom podawano adalimumab w dawce 24 mg/m^2 pc. do maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień, podskórnie, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i (lub) tkliwość) w okresie od początku badania do tygodnia 12., która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej -88,9%) w grupie otrzymującej adalimumab w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie OL do 156. tygodnia wyłącznie u 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, którzy pozostali w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, takich jak liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. *tender joint count*, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. *swollen joint count*, SJC) oraz odpowiedź 50 i 70 w pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym kontrolowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu w skali PGA ≥ 4 [definiowana jako ogólna ocena lekarska (ang. *Physician's Global Assessment*) lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA) lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi lub wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 lub ≥ 10 z istotnym klinicznie zajęciem twarzy, genitaliów, dłoni i (lub) stóp] niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

Pacjenci otrzymywali adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 40 mg), 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 20 mg) lub metotreksat 0,1 – 0,4 mg/kg mc. tygodniowo (do 25 mg). W 16. tygodniu dodatnią odpowiedź, świadczącą o skuteczności (np. PASI 75) wykazało więcej pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem 0,8 mg/kg mc. niż pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień lub MTX.

Tabela 27. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży - Wyniki skuteczności w 16 tygodniu

	MTX[a] n=37	Adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień n=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: czysta/prawie czysta[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[a]MTX = metotreksat
[b]P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX
[c]P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI 75 i ocenę PGA „czysta" lub „prawie czysta" zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i monitorowano ich pod kątem utraty kontroli choroby (tzn. pogorszenia oceny PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów powtórnie poddano leczeniu adalimumabem 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień przez dodatkowe 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzedniej fazie podwójnie zaślepionej: odpowiedź na leczenie PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i ocena PGA „czysta" lub „prawie czysta" u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie otwartej badania, odpowiedzi na leczenie wyrażone PASI 75 i oceną PGA „czysta" lub „prawie czysta" utrzymywały się przez dodatkowe 52 tygodnie bez nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u pacjentów w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych pacjentów z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dzieci i młodzieży

Adalimumab oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg) u 192 pacjentów między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChL-C [w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący]. Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali odpowiadać na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

W próbie otwartej wszyscy pacjenci otrzymali w okresie indukcji dawkę zależną od masy ciała w momencie rozpoczęcia badania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu – pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg oraz odpowiednio 80 mg i 40 mg – pacjenci o masie ciała < 40 kg.

W 4. tygodniu, pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich aktualnej masy ciała do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego: „mała dawka" lub „standardowa dawka", co przedstawiono w tabeli 28.

Tabela 28. Schemat leczenia podtrzymującego

Masa ciała pacjenta	Mała dawka	Standardowa dawka
< 40 kg	10 mg co drugi tydzień	20 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	20 mg co drugi tydzień	40 mg co drugi tydzień

Wyniki dotyczące skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Odsetki uzyskania remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w tabeli 29. Odsetki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 29. Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży - Remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień n=93	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień n=95	Wartość p*
26. tydzień			
Remisja kliniczna	38,7%	28,4%	0,075
Odpowiedź kliniczna	59,1%	48,4%	0,073
52. tydzień			
Remisja kliniczna	33,3%	23,2%	0,100
Odpowiedź kliniczna	41,9%	28,4%	0,038

* Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

Tabela 30. Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży - Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień	Wartość p[1]
Zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów	**n= 33**	**n=38**	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie przyjmowania leków immunomodulujących[2]	**n=60**	**n=57**	
52. tydzień	30,0%	29,8%	0,983
Remisja przetok[3]	**n=15**	**n=21**	
26. tydzień	46,7%	38,1%	0,608
52. tydzień	40,0%	23,8%	0,303

[1] Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.
[2] Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie w 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.
[3] Definiowane jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w czasie rozpoczynania badania, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

W obydwu leczonych grupach, w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę) w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu.

W obydwu grupach obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowych parametrów jakości życia (w tym IMPACT III).

Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długookresowym otwartym badaniu kontynuacyjnym. Po 5 latach leczenia adalimumabem, z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg. wskaźnika PCDAI.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u 93 pacjentów pediatrycznych w wieku od 5 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo od 6 do 12 punktów z oceną obrazu endoskopowego od 2 do 3 punktów, potwierdzona przez centralną weryfikację badania endoskopowego), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub go nie tolerowali. Około 16% pacjentów biorących udział w badaniu było uprzednio poddanych nieskutecznemu leczeniu antagonistą TNF. Pacjentom, którzy w chwili włączenia do badania otrzymywali kortykosteroidy, zezwolono na stopnione zmniejszanie ich dawki po upływie 4. tygodnia.

W fazie indukcyjnej badania, 77 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grup otrzymujących leczenie adalimumabem, podawane metodą podwójnie ślepej próby w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu lub w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Po wprowadzeniu zmiany do projektu badania, pozostałych 16 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy indukcyjnej, otrzymało w badaniu otwartym leczenie adalimumabem w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

W 8. tygodniu, 62 pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg częściowej skali Mayo (ang. *Partial Mayo Score*, PMS; zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny wg PMS o ≥ 2 punkty i ≥ 30% względem wartości wyjściowej), zostało przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem metodą podwójnie ślepej próby w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. Przed wprowadzeniem zmiany do projektu badania, 12 dodatkowym pacjentom, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg PMS, przydzielono losowo placebo, ale nie uwzględniono ich w konfirmacyjnej analizie skuteczności.

Zaostrzenie choroby zdefiniowano jako wzrost oceny wg PMS o co najmniej 3 punkty (u pacjentów z oceną wg PMS od 0 do 2 w 8. tygodniu), o co najmniej 2 punkty (u pacjentów z oceną wg PMS od 3 do 4 w 8. tygodniu) lub o co najmniej 1 punkt (u pacjentów z oceną wg PMS od 5 do 6 w 8. tygodniu).

Pacjenci, którzy spełniali kryteria zaostrzenia choroby w 12. lub po 12. tygodniu, zostali przydzieleni losowo do otrzymywania dawki reindukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) lub 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg), a następnie kontynuowali oni przyjmowanie odpowiednich dawek podtrzymujących.

Wyniki dotyczące skuteczności

Współistniejącymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja kliniczna wg PMS (zdefiniowana jako ocena punktowa PMS ≤ 2 oraz brak oceny punktowej > 1 dla któregoś parametru) w 8. tygodniu oraz remisja kliniczna wg pełnej skali Mayo (ang. *Full Mayo Score*, FMS) (zdefiniowana

jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 oraz brak oceny punktowej > 1 dla któregoś parametru) w 52. tygodniu u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną wg PMS w 8. tygodniu.

Wskaźniki remisji klinicznej wg PMS w 8. tygodniu u pacjentów w każdej grupie leczenia indukcyjnego adalimumabem metodą podwójnie ślepej próby zostały przedstawione w tabeli 31.

Tabela 31. Remisja kliniczna wg PMS w 8. tygodniu

	Adalimumab[a] Maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / placebo w 1. tygodniu n = 30	**Adalimumab[b, c] Maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu n = 47**
Remisja kliniczna	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i adalimumab w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[b] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.

W 52. tygodniu oceniono remisję kliniczną wg FMS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu, odpowiedź kliniczną wg FMS (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny punktowej w skali Mayo o ≥ 3 punkty i ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, gojenie się błony śluzowej wg FMS (zdefiniowane jako ocena parametru endoskopowego w skali Mayo ≤ 1) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, remisję kliniczną wg FMS u pacjentów będących w remisji w 8. tygodniu oraz odsetek uczestników badania pozostających w remisji bez stosowania kortykosteroidów wg FMS wśród odpowiadających na leczenie w 8. tygodniu. Ocenie poddano pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab metodą podwójnie ślepej próby w dawkach podtrzymujących maksymalnie 40 mg co drugi tydzień (0,6 mg/kg mc.) oraz maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg mc.) (Tabela 32).

Tabela 32: Wyniki skuteczności w 52. tygodniu

	Adalimumab[a] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień n = 31	**Adalimumab[b] Maksymalnie 40 mg co tydzień n = 31**
Remisja kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Wygojenie błony śluzowej u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisja kliniczna u pozostających w remisji wg PMS w 8. tygodniu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

	Adalimumab[a] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień n = 31	**Adalimumab[b] Maksymalnie 40 mg co tydzień n = 31**
[a] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. [b] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień. [c] U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy w czasie włączenia do badania. Uwaga: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.		

Dodatkowymi, eksploracyjnymi punktami końcowymi dla oceny skuteczności były odpowiedź kliniczna według pediatrycznego współczynnika aktywności wrzodziejącego jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (zdefiniowana jako zmniejszenie oceny wg PUCAI o ≥ 20 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) oraz remisja kliniczna wg PUCAI (zdefiniowana jako wartość wskaźnika PUCAI < 10) w 8. i 52. tygodniu (Tabela 33).

Tabela 33. Wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych wg PUCAI

	8. tydzień	
	Adalimumab[a] Maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / placebo w 1. tygodniu n = 30	**Adalimumab[b,c] Maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu n = 47**
Remisja kliniczna wg PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. tydzień	
	Adalimumab[d] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień n = 31	**Adalimumab[e] Maksymalnie 40 mg co tydzień** n = 31
Remisja kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i adalimumab w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. [b] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. [c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. [d] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. [e] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień. Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Uwaga 2: Uznano, że pacjenci, dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego. Uwaga 3: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.		

Dwóch na sześciu pacjentów (33%) leczonych adalimumabem, którzy otrzymali leczenie reindukcyjne w trakcie leczenia podtrzymującego, osiągnęło odpowiedź kliniczną wg FMS w 52. tygodniu.

Jakość życia

W grupach leczonych adalimumabem zaobserwowano znaczącą klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie oceny punktowej wg kwestionariusza IMPACT III oraz kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i aktywności życiowej (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) dotyczącej opiekuna.

W grupach leczonych adalimumabem, u pacjentów otrzymujących dużą dawkę podtrzymującą wynoszącą maksymalnie 40 mg (0,6 mg/kg mc.) co tydzień, zaobserwowano znaczące klinicznie zwiększenie (poprawę) szybkości wzrostu oraz wskaźnika masy ciała (BMI) w stosunku do wartości wyjściowej.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

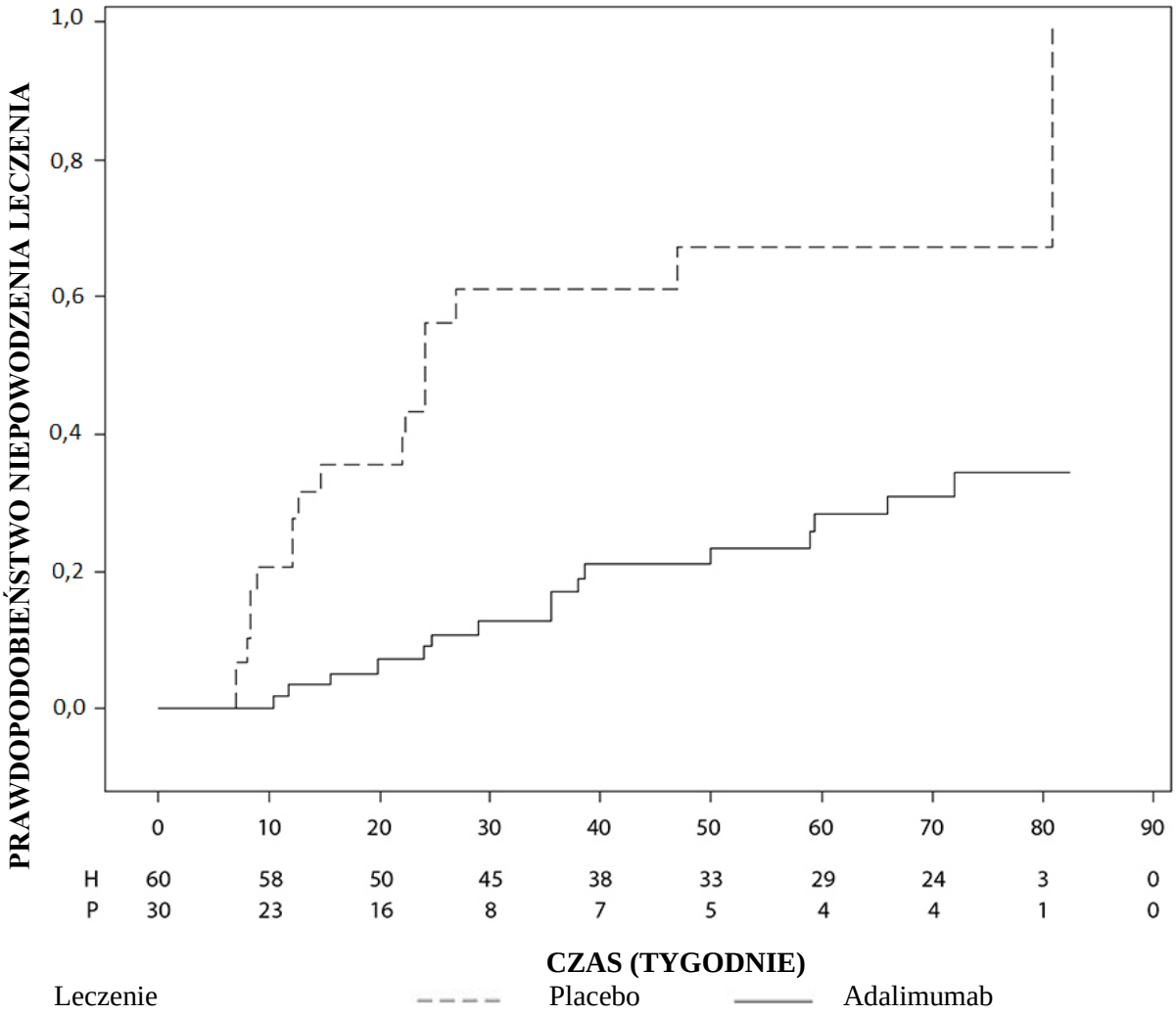
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do <18 lat z czynnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab 20 mg (jeśli <30 kg) lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia". Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka lub częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie leczenia na dłuższy okres.

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz rycina 3, $p < 0,0001$ na podstawie testu log-rank). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnie u uczestników badania otrzymujących placebo, a u uczestników leczonych adalimumabem mediany czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oszacować, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych uczestników badania. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka [ang. *hazard ratio,* HR = 0,25 (95% CI 0,12; 0,49)].

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym w zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży



Uwaga: P = placebo (liczba zagrożonych pacjentów); H = adalimumab (liczba zagrożonych pacjentów)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań przeprowadzonych z produktem referencyjnym wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{SS}) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m^2 pc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) w wieku od 4 do 17 lat średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV - współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z WMIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24 mg/m^2 pc., średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, po podawaniu dawki 24 mg/m^2 pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenia adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24. tygodniu) wyniosły 8,8 ± 6,6 µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 11,8 ± 4,3 µg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych, średnie (± SD) minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym w 68. tygodniu wynosiło 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień pacjentom, należącym do populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) średnie ± SD minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, po podaniu dawki 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, minimalne (ang. trough) stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 µg/ml w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia włącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycja adalimumabu u młodzieży z HS była przewidziana na podstawie modelowania i symulacji farmakokinetyki populacyjnej opartej na farmakokinetyce krzyżowej u innych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (łuszczyca dziecięca, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniewskiego-Crohna u dzieci i młodzieży i zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Zalecany schemat dawkowania u młodzieży z HS wynosi 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ ekspozycja na adalimumab może mieć wpływ na wielkość ciała, młodzież o większej masie ciała i niewystarczającej odpowiedzi może odnieść korzyść z otrzymywania zalecanej dawki 40 mg na tydzień.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, następnie 40 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień.

U pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży, z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChL-C, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień) w zależności od masy ciała. Średnie (±SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacjentów ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacjentów < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie (±SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły 9,5 ± 5,6 µg/ml w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz 3,5 ± 2,2 µg/ml w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie raz w tygodniu, średnie (±SD) stężenia adalimumabu w 52. tygodniu wynosiły 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg co tydzień) oraz 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg co tydzień).

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie indukcji, po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym oznaczane przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 8 µg/ml.

Po podskórnym podaniu dawki zależnej od masy ciała wynoszącej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40mg) co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło 5,01 ± 3,28 µg/ml. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień, średnie (± SD) minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło 15,7 ± 5,60 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki wysycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu zero, a następnie począwszy od tygodnia 1. dawki 40 mg co drugi tydzień, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u młodzieży z HS określano stosując modelowanie populacyjne i symulację w oparciu o farmakokinetykę adalimumabu w różnych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczyca u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Zalecany schemat dawkowania w HS u młodzieży, to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ masa ciała może wpływać na ekspozycję na adalimumab, u młodzieży z większą masą ciała i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zastosowanie dawki zalecanej dla dorosłych, to jest 40 mg raz w tygodniu.

Farmakokinetyka populacji i farmakokinetyczne/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja przewidziały porównywalną ekspozycję i skuteczność adalimumabu u pacjentów leczonych 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z 40 mg co tydzień (w tym u dorosłych pacjentów z RZS, HS, UC, CD lub Ps, u pacjentów z młodzieńczym HS oraz u dzieci i młodzieży ≥ 40 kg z CD i UC).

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z wMIZS (pJIA i ERA) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu, a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 µg/ml (95% CI 1-6 µg/ml).

Związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniem adalimumabu a skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i PGA, odpowiednio „czysta" lub „prawie czysta". Odpowiedzi PASI 75 i PGA „czysta" lub „prawie czysta" zwiększały się wraz ze zwiększaniem się stężeń adalimumabu, w obydwu przypadkach przy podobnej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5 µg/ml (95% CI odpowiednio 0,4-47,6 i 1,9-10,5).

Wydalanie

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1 300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. anti-adalimumab antibodies - AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA.

Niewydolność wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano ani badań potencjalnego działania rakotwórczego ani standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz powstawanie neutralizujących przeciwciał u tego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas L-mlekowy
Sacharoza
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę i wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony mogą być przechowywane w temperaturze maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni. Ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 14 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,2 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szklana typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą ze stali nierdzewnej z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Wielkość opakowania: 1 ampułko-strzykawka.

AMGEVITA 40 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,4 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szklana typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą ze stali nierdzewnej z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Wielkości opakowań: 1, 2 lub wielopak zawierający 6 (3opakowania po 2) ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

AMGEVITA 80 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,8 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szklana typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą ze stali nierdzewnej z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Wielkości opakowań: 1, 2 lub wielopak zawierający 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

AMGEVITA 40 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

0,4 ml roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym do użytku pacjenta, zawierającym ampułko-strzykawkę (szklana typu I). Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest jednorazowym podręcznym mechanicznym urządzeniem do wstrzykiwań. Osłonka igły wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego jest wykonana z syntetycznej gumy.

Wielkości opakowań 1, 2 lub wielopak zawierający 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

AMGEVITA 80 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

0,8 ml roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym do użytku pacjenta, zawierającym ampułko-strzykawkę (szklana typu I). Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest jednorazowym podręcznym mechanicznym urządzeniem do wstrzykiwań. Osłonka igły wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego jest wykonana z syntetycznej gumy.

Wielkości opakowań 1,2 lub wielopak zawierający 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i innej obsługi

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/16/1164/010 – 1 opakowanie

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/16/1164/011 – 1 opakowanie
EU/1/16/1164/012 – 2 opakowania
EU/1/16/1164/013 – 6 (3×2) wielopak

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/16/1164/017 – 1 opakowanie
EU/1/16/1164/018 – 2 opakowania
EU/1/16/1164/019 – 3 (3×1) wielopak

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/16/1164/014 – 1 opakowanie
EU/1/16/1164/015 – 2 opakowania
EU/1/16/1164/016 – 6 (3×2) wielopak

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/16/1164/020 – 1 opakowanie
EU/1/16/1164/021 – 2 opakowania
EU/1/16/1164/022 – 3 (3×1) wielopak

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 grudnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej
Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, Kalifornia
91320
Stany Zjednoczone

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

„Karta Przypominająca dla Pacjenta” (dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży) zawiera następujące istotne elementy
- zakażenia, w tym gruźlica
- rak
- problemy z układem nerwowym
- szczepienia.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
20 mg/0,4 ml
1 ampułko-strzykawka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 20 mg/0,4 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AMGEVITA 20 mg wstrzyknięcie
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,8 ml
1 ampułko-strzykawka.
2 ampułko-strzykawki.
4 ampułko-strzykawki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/002 1 opakowanie
EU/1/16/1164/003 2 opakowania
EU/1/16/1164/004 4 opakowania

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK Z AMPUŁKO-STRZYKAWKAMI (z blue boxem)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,8 ml
Wielopak: 6 (3 pudełka po 2) ampułko-strzykawek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK Z AMPUŁKO-STRZYKAWKAMI (bez blue boxa)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,8 ml
2 ampułko-strzykawki. Komponent wielopaku, nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AMGEVITA 40 mg wstrzyknięcie
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,8 ml
1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony SureClick.
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione SureClick.
4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione SureClick.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/006 1 opakowanie
EU/1/16/1164/007 2 opakowania
EU/1/16/1164/008 4 opakowania

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK ZE WSTRZYKIWACZAMI PÓŁAUTOMATYCZNYMI NAPEŁNIONYMI (z blue boxem)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,8 ml
Wielopak: 6 (3 pudełka po 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych SureClick.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/009

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK ZE WSTRZYKIWACZAMI PÓŁAUTOMATYCZNYMI NAPEŁNIONYMI (bez blue boxa)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,8 ml
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione SureClick. Komponent wielopaku, nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/009

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AMGEVITA 40 mg wstrzyknięcie
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mg adalimumabu w 0,2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
20 mg/0,2 ml
1 ampułko-strzykawka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/010

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 20 mg/0,2 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AMGEVITA 20 mg wstrzyknięcie
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,4 ml
1 ampułko-strzykawka.
2 ampułko-strzykawki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/011 1 opakowanie
EU/1/16/1164/012 2 opakowania

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK Z AMPUŁKO-STRZYKAWKAMI (z blue boxem)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,4 ml
Wielopak: 6 (3 pudełka po 2) ampułko-strzykawek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/013

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK Z AMPUŁKO-STRZYKAWKAMI (bez blue boxa)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,4 ml
2 ampułko-strzykawki. Komponent wielopaku, nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/013

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AMGEVITA 40 mg wstrzyknięcie
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,4 ml
1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony SureClick.
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione SureClick.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/014 1 opakowanie
EU/1/16/1164/015 2 opakowania

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK ZE WSTRZYKIWACZAMI PÓŁAUTOMATYCZNYMI NAPEŁNIONYMI (z blue boxem)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,4 ml
Wielopak: 6 (3 pudełka po 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych SureClick.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/016

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK ZE WSTRZYKIWACZAMI PÓŁAUTOMATYCZNYMI NAPEŁNIONYMI (bez blue boxa)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
40 mg/0,4 ml
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione SureClick. Komponent wielopaku, nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/016

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AMGEVITA 40 mg wstrzyknięcie
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 80 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
80 mg/0,8 ml
1 ampułko-strzykawka.
2 ampułko-strzykawki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/017 1 opakowanie
EU/1/16/1164/018 2 opakowania

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK Z AMPUŁKO-STRZYKAWKAMI (z blue boxem)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 80 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
80 mg/0,8 ml
Wielopak: 3 (3 pudełka po 1) ampułko-strzykawek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/019

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK Z AMPUŁKO-STRZYKAWKAMI (bez blue boxa)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 80 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
80 mg/0,8 ml
1 ampułko-strzykawka. Komponent wielopaku, nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/019

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AMGEVITA 80 mg wstrzyknięcie
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
80 mg/0,8 ml
1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony SureClick.
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione SureClick.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/020 1 opakowanie
EU/1/16/1164/021 2 opakowania

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK ZE WSTRZYKIWACZAMI PÓŁAUTOMATYCZNYMI NAPEŁNIONYMI (z blue boxem)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
80 mg/0,8 ml
Wielopak: 3 (3 pudełka po 1) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych SureClick.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/022

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WIELOPAK ZE WSTRZYKIWACZAMI PÓŁAUTOMATYCZNYMI NAPEŁNIONYMI (bez blue boxa)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
80 mg/0,8 ml
1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony SureClick. Komponent wielopaku, nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1164/022

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AMGEVITA 80 mg wstrzyknięcie
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,8 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AMGEVITA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AMGEVITA
3. Jak stosować lek AMGEVITA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AMGEVITA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek AMGEVITA i w jakim celu się go stosuje

AMGEVITA zawiera substancję czynną adalimumab, lek, który oddziałuje na układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu.

AMGEVITA przeznaczona jest do leczenia opisanych poniżej chorób zapalnych:
- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- Łuszczycowe zapalenie stawów
- Łuszczyca plackowata
- Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
- Choroba Leśniowskiego-Crohna
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku AMGEVITA, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, AMGEVITA zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek AMGEVITA można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

AMGEVITA spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Zazwyczaj lek AMGEVITA stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku AMGEVITA.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych są chorobami zapalnymi stawów, które zazwyczaj po raz pierwszy pojawiają się w dzieciństwie.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów od 2. roku życia i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów od 6. roku życia. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. AMGEVITA spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również pojawiać się na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. AMGEVITA jest także stosowana w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak: w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek AMGEVITA jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia. AMGEVITA może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Najpierw pacjent może otrzymywać inne leki. W razie braku poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjent otrzyma lek AMGEVITA.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mogą otrzymać najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek AMGEVITA jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka zlokalizowanym w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek AMGEVITA działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AMGEVITA

Kiedy nie stosować leku AMGEVITA:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica, posocznica (zakażenie krwi) lub inne zakażenia oportunistyczne (rzadkie zakażenia powiązane z osłabionym układem odpornościowym) (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA należy omówić poniższe z lekarzem lub farmaceutą:

Reakcje alergiczne

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak: uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku AMGEVITA i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku AMGEVITA może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty albo bakterie lub inne zakażenia oportunistyczne i posocznica, które w rzadkich przypadkach mogą zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak: gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku AMGEVITA.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku AMGEVITA lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do **Karty Przypominającej dla Pacjenta**. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości.
- Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.

- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

Podróż / nawracające zakażenie

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek AMGEVITA może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Wiek powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku AMGEVITA. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku AMGEVITA. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku AMGEVITA. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku AMGEVITA.

Choroba demielinizacyjna

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna, taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje czy można u niego zastosować lek AMGEVITA lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak: zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych albo drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki zawierają żywe, ale osłabione postacie chorobotwórczych bakterii lub wirusów, które mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku AMGEVITA. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem AMGEVITA przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Jeśli kobieta otrzymywała lek AMGEVITA w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku AMGEVITA w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek AMGEVITA występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy należy przyjmować lek AMGEVITA.

Gorączka, siniaki, krwawienie lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwór

- U pacjentów przyjmujących lek AMGEVITA lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych. Ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu.
- U pacjentów przyjmujących lek AMGEVITA ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab zaobserwowano szczególny, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem AMGEVITA.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.
- Nowotwory złośliwe, inne niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunologiczne

- W rzadkich przypadkach leczenie lekiem AMGEVITA może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta pojawią się takie objawy, jak: uporczywa, niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

W celu ułatwienia identyfikacji tego leku, lekarz lub farmaceuta powinien odnotować nazwę i numer serii w dokumentacji pacjenta. Pacjent także może zanotować te dane na wypadek, gdyby były one potrzebne w przyszłości.

Dzieci i młodzież

- Szczepienia. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku poniżej 2 lat.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z łuszczycą plackowatą w wieku poniżej 4 lat.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat.

AMGEVITA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek AMGEVITA można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku AMGEVITA i leków zawierających substancje anakinra lub abatacept z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku AMGEVITA.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub, gdy planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek AMGEVITA należy stosować w czasie ciąży tylko, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek AMGEVITA w okresie ciąży, w porównaniu z matkami chorującymi na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku AMGEVITA.
- Lek AMGEVITA może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek AMGEVITA w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku AMGEVITA w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek AMGEVITA może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku AMGEVITA wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi) i zaburzenia widzenia.

AMGEVITA zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,8 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek AMGEVITA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

<u>Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</u>

Lek AMGEVITA wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiową

spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku AMGEVITA nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku AMGEVITA.

Jeśli podczas stosowania leku AMGEVITA w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała od 10 kg do mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała od 15 kg do mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą plackowatą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą stosuje się dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Wstrzyknięcia leku AMGEVITA należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała od 15 kg do mniej niż 30 kg

Zalecana dawka początkowa leku AMGEVITA wynosi 20 mg, a następnie 20 mg tydzień później. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka początkowa leku AMGEVITA wynosi 40 mg, a następnie 40 mg tydzień później. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych

Zwykle stosowany schemat dawkowania w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych to początkowa dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po upływie dwóch tygodni. Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie

stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA to 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) jako dawka początkowa, a następnie, po upływie jednego tygodnia, dawka 40 mg co drugi tydzień. W razie niewystarczającej odpowiedzi pacjenta na leczenie lekiem AMGEVITA 40 mg co drugi tydzień, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codziennie przemywać zmienioną chorobowo powierzchnię skóry środkiem antyseptycznym.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg co drugi tydzień. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po upływie dwóch tygodni i następnie 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała mniej niż 40 kg

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg co tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg początkowo (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) 2 tygodnie później, potem 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg) po dwóch tygodniach. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 40 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po dwóch tygodniach. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 80 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Zalecane dawkowanie produktu AMGEVITA u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku AMGEVITA tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku AMGEVITA można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek AMGEVITA można również stosować jako jedyny lek.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące wstrzykiwania leku AMGEVITA, patrz punkt „Instrukcja użycia”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AMGEVITA

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku AMGEVITA częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne tego leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku AMGEVITA

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku AMGEVITA, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku AMGEVITA

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku AMGEVITA należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku AMGEVITA.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów reakcji alergicznej lub niewydolności serca należy natychmiast powiadomić lekarza
- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza
- objawy zakażenia takie, jak: gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych;
- objawy nowotworu skóry, takie jak guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak: utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu.

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- bóle brzucha;

- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból mięśniowo-szkieletowy.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (w tym nieżyt żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);
- zakażenia dróg rodnych;
- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;
- migrena;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg);
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi (zawroty głowy);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak;
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- rak, w tym nowotwór złośliwy układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rak skóry);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia;
- udar;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i skrzep krwi w żyle, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby;
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)
- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja (przedziurawienie ściany) jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);

- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (zagrażająca życiu reakcja z objawami grypopodobnymi i wysypką pęcherzową);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);
- zespół toczniopodobny;
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry);
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)
- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych;
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni);
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zwiększone stężenie bilirubiny (badanie wątroby z krwi).

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)
- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek AMGEVITA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na etykiecie/blistrze i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem AMGEVITA można przechowywać w temperaturach do maksymalnie 25°C w czasie do 14 dni. Ampułko- strzykawkę należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 14 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek AMGEVITA
- Substancją czynną leku jest adalimumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu lub 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu
- Inne składniki leku to kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek AMGEVITA i co zawiera opakowanie

Lek AMGEVITA jest klarownym i bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.

Każde opakowanie zawiera 1 jednorazowego użytku 20 mg ampułko-strzykawkę (z żółtym trzonem tłoka). Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 jednorazowego użytku 40 mg ampułko-strzykawek (z niebieskim trzonem tłoka).

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Podmiot odpowiedzialny
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Wytwórca
Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlandia

Wytwórca
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmceutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen Romania SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

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

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

Latvija
Amgen Switzerland AG Rigas filiale
Tel: +371 257 25888

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

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

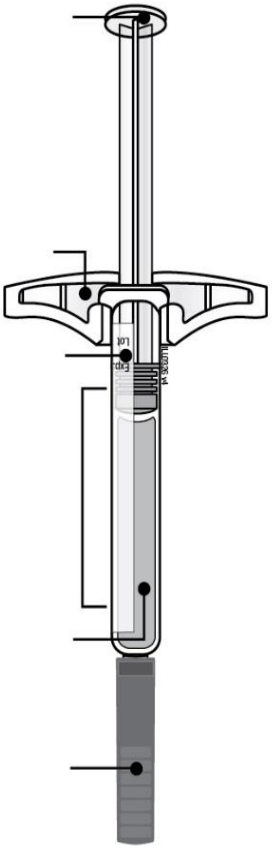
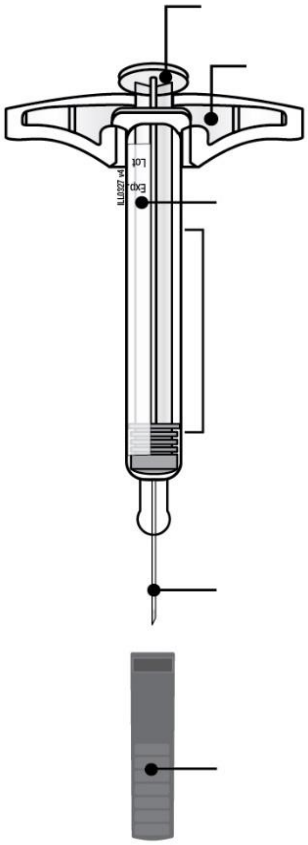
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Instrukcja użycia:
AMGEVITA ampułko-strzykawka jednorazowego użytku
Do stosowania podskórnego

Przewodnik po elementach urządzenia

Przed użyciem	**Po użyciu**
	

Ważne: Igła jest w środku

Ważne

Przed użyciem ampułko-strzykawki AMGEVITA, należy przeczytać poniższe ważne informacje:

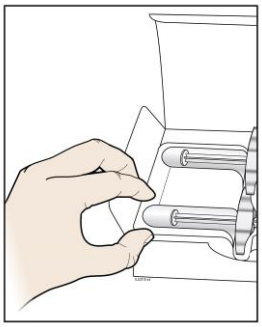
Korzystanie z ampułko-strzykawki AMGEVITA

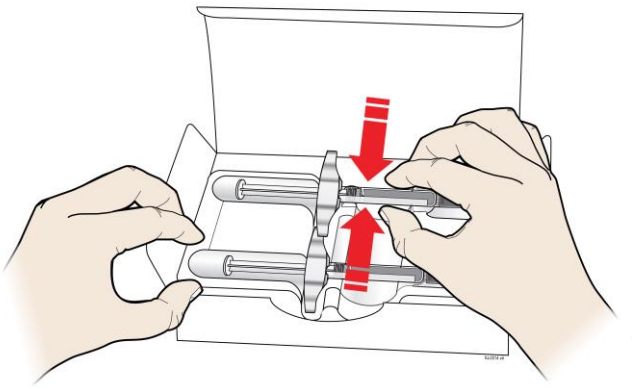
- Istotne jest, aby nie próbować wstrzykiwać leku zanim pacjent lub opiekun nie zostaną przeszkoleni.
- **Nie** wolno używać ampułko-strzykawki AMGEVITA, jeśli została upuszczona na twarde podłoże. Części strzykawki mogą być uszkodzone nawet, jeśli stłuczenie nie jest widoczne. Należy użyć nowej ampułko-strzykawki zawierającej lek AMGEVITA.

Krok 1.: Przygotowanie

A.	Wyjąć z opakowania potrzebną ilość ampułko-strzykawek.

Chwycić cylinder ampułko-strzykawki, aby usunąć strzykawkę z tacki.





Umieścić palec lub kciuk na krawędzi tacki, aby zabezpieczyć ją podczas wyjmowania strzykawki

Chwycić tutaj

Umieścić oryginalny pakiet z niewykorzystanymi strzykawkami w lodówce.

Ze względów bezpieczeństwa:

- **Nie** chwytać za tłok.
- **Nie** chwytać nasadki igły.
- **Nie** usuwać osłonki igły, aż będzie gotowa do wstrzyknięcia.
- **Nie** usuwać osłony na palce. Jest ona częścią ampułko-strzykawki.

Dla bardziej komfortowego wstrzyknięcia pozostawić strzykawkę w temperaturze pokojowej przez **15 do 30** minut przed wstrzyknięciem.

- **Nie** umieszczać strzykawki w lodówce po osiągnięciu temperatury pokojowej.
- **Nie** starać się ogrzewać strzykawki przy użyciu źródła ciepła, takiego jak gorąca woda lub kuchenka mikrofalowa.
- **Nie** wolno pozostawiać strzykawki w bezpośrednim świetle słonecznym.
- **Nie** wstrząsać strzykawką.

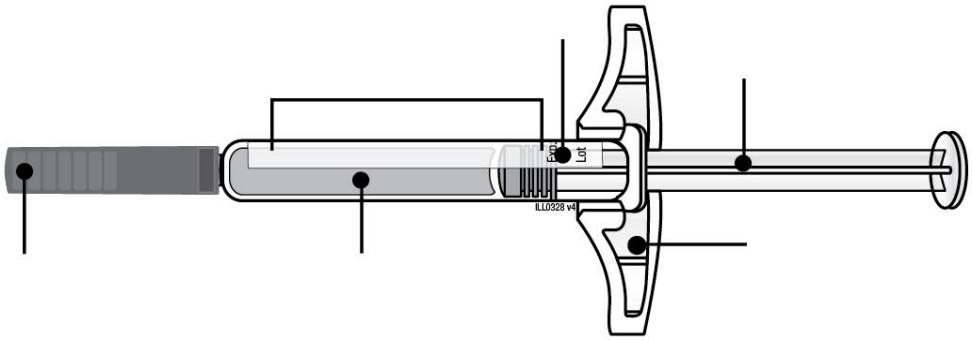
Ważne: zawsze trzymać ampułko-strzykawkę za cylinder strzykawki.

B.	Sprawdzić lek i ampułko-strzykawkę .

Etykieta na ampułko-strzykawce z terminem ważności

Cylinder

Tłok ampułko-strzykawki



Założona szara osłonka igły

Lek

Osłona na palce

Zawsze trzymać strzykawkę za cylinder strzykawki.

Należy upewnić się, że lek w strzykawce jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego.

- **Nie należy** używać strzykawki, jeśli:
  - Lek jest mętny lub przebarwiony albo zawiera płatki lub cząstki.
  - Jakakolwiek część wydaje się pęknięta lub uszkodzona.
  - Brakuje szarej nasadki na igłę lub, gdy nie jest bezpiecznie zamocowana.
  - Upłynął termin ważności podany na etykiecie ampułko-strzykawki.

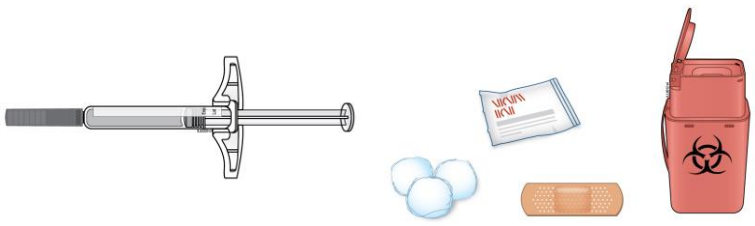
We wszystkich przypadkach, należy użyć nowej strzykawki.

C.	Zebrać wszystkie materiały niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ęć).

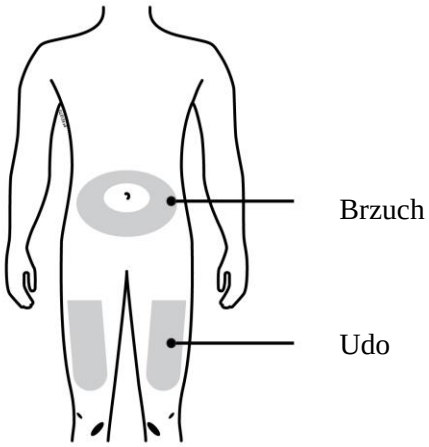
Umyć dokładnie ręce wodą z mydłem.
Na czystą, dobrze oświetloną powierzchnię roboczą należy położyć nową ampułko-strzykawkę.

Potrzebne będą również poniższe dodatkowe elementy, gdyż nie są one zawarte w pudełku:

- Gaziki nasączone alkoholem
- Wacik lub gaza
- Plaster
- Pojemnik na ostre odpady



D.	Przygotować i oczyścić miejsce(a) wstrzyknięcia.



Można użyć:

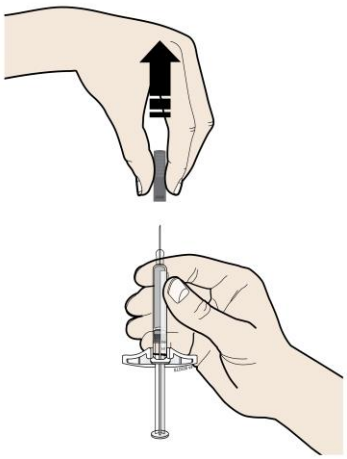
- udo
- brzuch, z wyjątkiem 5 cm okolicy pępka

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Niech skóra wyschnie.

- **Nie** dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.
- Jeśli chce się korzystać z tego samego miejsca wstrzyknięcia, należy upewnić się, że nie jest ono tym samym miejscem, które wykorzystano do poprzedniego wstrzyknięcia.
  - **Nie** wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest delikatna, posiniaczona, zaczerwieniona lub stwardniała. Unikać wstrzykiwania w obszarach z bliznami lub rozstępami.
- Jeżeli pacjent jest chory na łuszczycę należy unikać wstrzykiwania leku bezpośrednio w miejsca zaczerwienione, zgrubiałe, lub pokryte łuskami.

Krok 2.: Przygotowanie bezpośrednie

E.	Ostrożnie zdjąć nasadkę z igły prosto w osi ampułko-strzykawki trzymanej z dala od ciała pacjenta, gdy jest on gotowy do wstrzyknięcia.

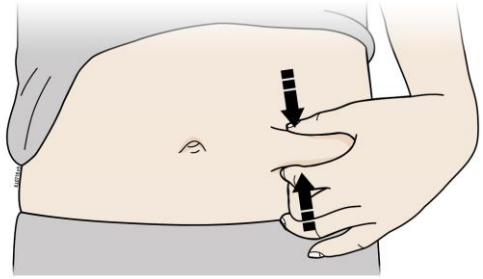


Obecność kropli leku na końcu igły jest zjawiskiem normalnym.

- **Nie** przekręcać ani nie zginać osłonki igły.
- **Nie** nakładać nasadki igły z powrotem na strzykawkę.
- **Nie** wyjmować osłonki igły strzykawki, aż będzie gotowa do wstrzyknięcia.

Ważne: Wrzucić nasadkę igły do pojemnika na ostre odpady.

F.	Uchwycić miejsce wstrzyknięcia, aby uzyskać twardą powierzchnię.

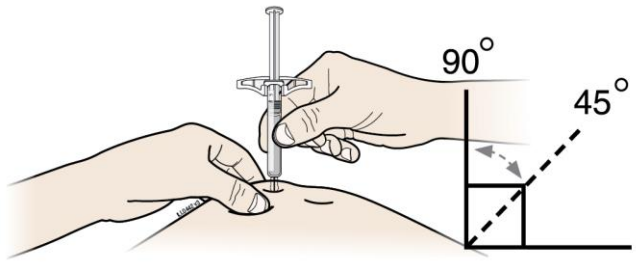


Uchwycić mocno fałd skóry pomiędzy kciuk i pozostałe palce, aby powstała powierzchnia o szerokości około 5 centymetrów.

Ważne: w trakcie wstrzykiwania trzymać fałd skóry.

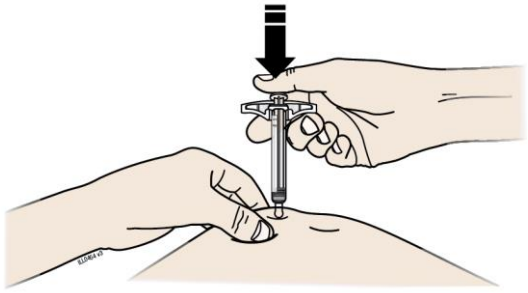
Krok 3.: Wstrzyknięcie

G.	Utrzymywać ściśnięcie. Wkłuć igłę w skórę pod kątem 45 do 90 stopni.

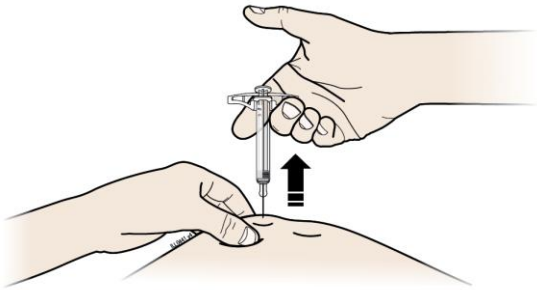


Nie umieszczać palca na tłoku podczas wkłuwania igły.

H.	Powoli i ze stałym naciskiem pchać tłok do samego dołu, aż do momentu opróżnienia ampułko-strzykawki.



I.	Po zakończeniu zwolnić kciuk i delikatnie wyjąć ampułko-strzykawkę ze skóry.



Krok 4.: Zakończenie

J.	Wyrzucić zużytą strzykawkę i nasadkę igły.

- **Nie** używać ponownie użytej ampułko-strzykawki.
- **Nie** używać leku, który pozostał w użytej ampułko-strzykawce.
- Umieścić zużytą strzykawkę leku AMGEVITA w pojemniku na ostre odpady natychmiast po użyciu. **Nie** wyrzucać strzykawki do pojemnika na domowe odpady.
- Porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą o właściwej utylizacji. Mogą istnieć lokalne wytyczne dotyczące usuwania.
- **Nie** wyrzucać ampułko-strzykawki lub pojemnika na ostre odpady do pojemnika na domowe odpady.

Ważne: pojemnik na odpady ostre należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

K.	Sprawdzenie miejsca wstrzyknięcia.

Jeśli pojawi się krew, w miejscu wstrzyknięcia przyłożyć bawełniany wacik lub gazę. **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia. Jeśli to konieczne, przykleić plaster.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AMGEVITA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AMGEVITA
3. Jak stosować lek AMGEVITA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AMGEVITA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek AMGEVITA i w jakim celu się go stosuje

AMGEVITA zawiera substancję czynną adalimumab, lek, który oddziałuje na układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu.

AMGEVITA przeznaczona jest do leczenia opisanych poniżej chorób zapalnych:
- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- Łuszczycowe zapalenie stawów
- Łuszczyca plackowata
- Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
- Choroba Leśniowskiego-Crohna
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku AMGEVITA, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, AMGEVITA zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek AMGEVITA można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

AMGEVITA spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Zazwyczaj lek AMGEVITA stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku AMGEVITA.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych są chorobami zapalnymi stawów, które po raz pierwszy objawiają się w dzieciństwie.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów od 2. roku życia i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów od 6. roku życia. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. AMGEVITA spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również pojawiać się na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. AMGEVITA jest także stosowana w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek AMGEVITA jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia. AMGEVITA może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Najpierw pacjent może otrzymywać inne leki. W razie braku poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjent otrzyma lek AMGEVITA.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mogą otrzymać najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek AMGEVITA jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka zlokalizowanym w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek AMGEVITA działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AMGEVITA

Kiedy nie stosować leku AMGEVITA:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica, posocznica (zakażenie krwi) lub inne zakażenia oportunistyczne (rzadkie zakażenia powiązane z osłabiobym układem immunologicznym) (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA należy omówić poniższe z lekarzem lub farmaceutą:

Reakcje alergiczne

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak: uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku AMGEVITA i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku AMGEVITA może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie albo inne zakażenia oportunistyczne i posocznica, które w rzadkich przypadkach mogą zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak: gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku AMGEVITA.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku AMGEVITA lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do **Karty Przypominającej dla Pacjenta**. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości.
- Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.

- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

Podróż / nawracające zakażenie

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek AMGEVITA może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Wiek powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku AMGEVITA. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku AMGEVITA. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku AMGEVITA. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku AMGEVITA.

Choroba demielinizacyjna

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna, taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje czy można u niego zastosować lek AMGEVITA lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych albo drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki zawierają żywe, ale osłabione postacie chorobotwórczych bakterii lub wirusów, które mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku AMGEVITA. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem AMGEVITA przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Jeśli kobieta otrzymywała lek AMGEVITA w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku AMGEVITA w okresie ciąży, aby mogli zdecydować, czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek AMGEVITA występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy należy przyjmować lek AMGEVITA.

Gorączka, siniaki, krwawienie lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwór

- U pacjentów przyjmujących lek AMGEVITA lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych. Ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu.
- U pacjentów przyjmujących lek AMGEVITA ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab zaobserwowano szczególny, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem AMGEVITA.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.
- Nowotwory złośliwe, inne niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroba autoimmunologiczna

- W rzadkich przypadkach leczenie lekiem AMGEVITA może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta pojawią się takie objawy, jak: uporczywa, niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

W celu ułatwienia identyfikacji tego leku, lekarz lub farmaceuta powinien odnotować nazwę i numer serii w dokumentacji pacjenta. Pacjent także może zanotować te dane na wypadek, gdyby były one potrzebne w przyszłości.

Dzieci i młodzież

- Szczepienia. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku poniżej 2 lat.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z łuszczycą plackowatą w wieku poniżej 4 lat.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat.

AMGEVITA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek AMGEVITA można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku AMGEVITA i leków zawierających substancje anakinra lub abatacept z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku AMGEVITA.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek AMGEVITA należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek AMGEVITA w okresie ciąży, w porównaniu z matkami chorującymi na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku AMGEVITA.
- Lek AMGEVITA może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek AMGEVITA w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku AMGEVITA w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek AMGEVITA może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku AMGEVITA wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi) i zaburzenia widzenia.

AMGEVITA zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,8 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek AMGEVITA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

<u>Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</u>

Lek AMGEVITA wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiową

spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku AMGEVITA nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku AMGEVITA.

Jeśli podczas stosowania leku AMGEVITA w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci, młodzież i dorośli w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Dzieci, młodzież i dorośli w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą plackowatą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą stosuje się dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Wstrzyknięcia leku AMGEVITA należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci lub młodzież z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka początkowa leku AMGEVITA wynosi 40 mg, a następnie 40 mg tydzień później. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych

Zwykle stosowany schemat dawkowania w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych to początkowa dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po upływie dwóch tygodni. Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych od 12 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA to początkowa dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg co drugi tydzień, rozpoczynając tydzień później. Jeśli u pacjenta występuje niewystarczająca odpowiedź na lek AMGEVITA 40 mg co drugi tydzień, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codzienne stosowanie środków dezynfekujących na dotkniętych obszarach.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg co drugi tydzień. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po upływie dwóch tygodni i następnie 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg co tydzień.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w dawce 40 mg nie może być stosowany w dawce 20 mg. Do podania dawki 20 mg dostępna jest ampułko-strzykawka AMGEVITA 20 mg.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg początkowo (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) 2 tygodnie później, potem 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg) po dwóch tygodniach. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 40 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po dwóch tygodniach. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 80 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Zalecane dawkowanie leku AMGEVITA u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku AMGEVITA tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku AMGEVITA można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek AMGEVITA można również stosować jako jedyny lek.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 40 mg nie może być stosowany w dawce 20 mg. Do podania dawki 20 mg dostępna jest *ampułko-strzykawka* AMGEVITA 20 mg.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące wstrzykiwania leku AMGEVITA, patrz punkt „Instrukcja użycia”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AMGEVITA

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku AMGEVITA częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne tego leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku AMGEVITA

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku AMGEVITA, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku AMGEVITA

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku AMGEVITA należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku AMGEVITA.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów reakcji alergicznej lub niewydolności serca należy natychmiast powiadomić lekarza
- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza
- objawy zakażenia takie, jak: gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych;
- objawy nowotworu skóry, takie jak guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak: utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu.

Bardzo częste (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- bóle brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból mięśniowo-szkieletowy.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (w tym nieżyt żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);

- zakażenia dróg rodnych;
- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;
- migrena;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg);
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi (zawroty głowy);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak;
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- rak, w tym nowotwór złośliwy układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rak skóry);

- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia;
- udar;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;
- „kieszonka" w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i skrzep krwi w żyle, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby;
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)
- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja (przedziurawienie ściany) jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (zagrażająca życiu reakcja z objawami grypopodobymi i wysypką pęcherzową);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);
- zespół toczniopodobny;
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry);
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)
- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych;
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni);
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zwiększone stężenie bilirubiny (badanie wątroby z krwi).

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)
- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek AMGEVITA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na etykiecie i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Pojedynczy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony leku AMGEVITA można przechowywać w temperaturach do maksymalnie 25°C w czasie do 14 dni. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 14 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek AMGEVITA
- Substancją czynną leku jest adalimumab. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.
- Inne składniki leku to kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek AMGEVITA i co zawiera opakowanie

Lek AMGEVITA jest klarownym i bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.

Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 sztuk wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych jednorazowego użytku SureClick.

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Podmiot odpowiedzialny
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Wytwórca
Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlandia

Wytwórca
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0) 9 69 363 363

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmceutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen Romania SRL
Tel: +4021 527 3000

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

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

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

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

Latvija
Amgen Switzerland AG Rigas filiale
Tel: +371 257 25888

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

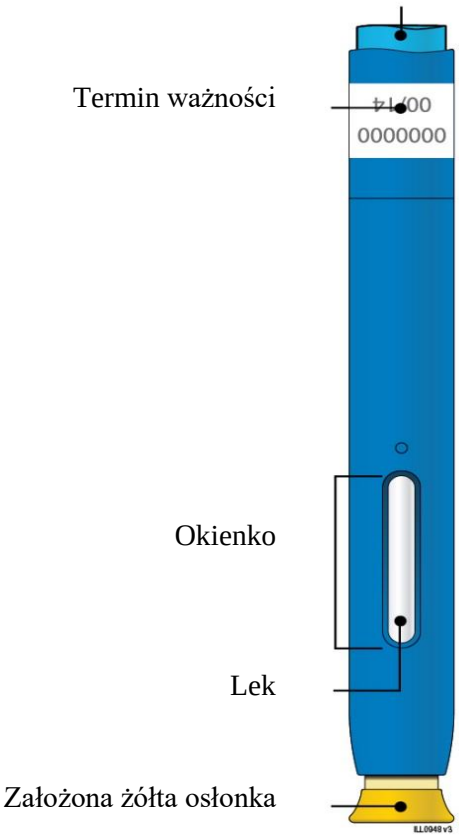
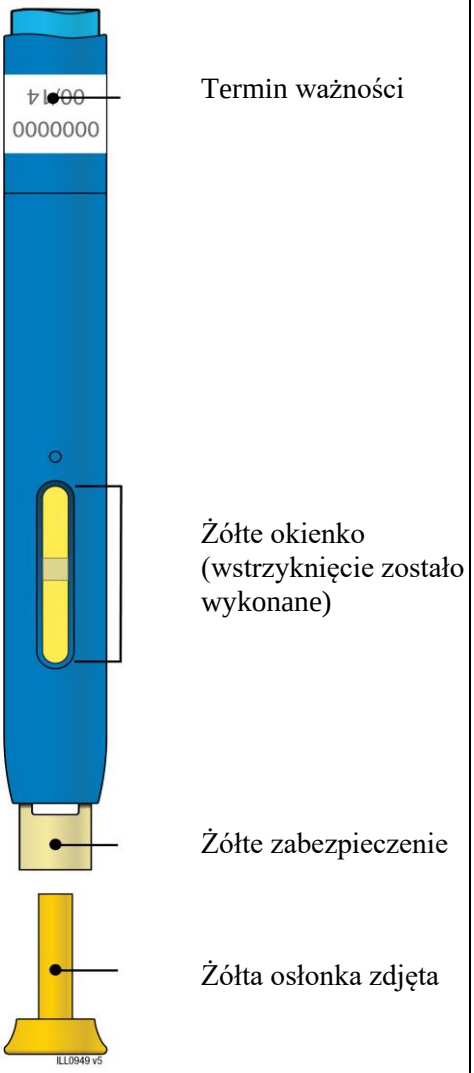
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Instrukcja użycia:
AMGEVITA wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do jednorazowego użycia SureClick
Do stosowania podskórnego

Przewodnik po elementach urządzenia

Przed użyciem	**Po użyciu**
	

Ważne: Igła znajduje się w środku

Ważne

Przed użyciem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego zawierającego lek AMGEVITA należy przeczytać ważne informacje poniżej:

Korzystanie ze wstrzykiwacza leku AMGEVITA

- Istotne jest, aby nie próbować wstrzykiwać leku zanim pacjent lub opiekun nie zostaną przeszkoleni.
- **Nie** wolno używać wstrzykiwacza leku AMGEVITA, jeśli został upuszczony na twardą powierzchnię. Części wstrzykiwacza mogą być uszkodzone nawet, jeśli to nie jest widoczne. Należy użyć nowego wstrzykiwacza leku AMGEVITA.

Krok 1.: Przygotowanie

A.	Wyjąć z opakowania jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.

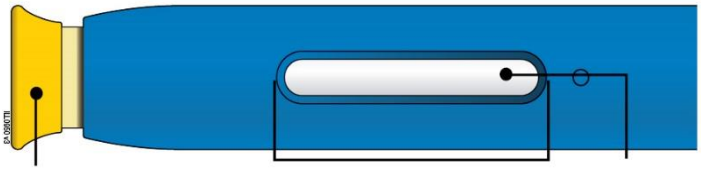
Ostrożnie wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, podnosząc go z pudełka prosto do góry.

Umieścić oryginalne opakowanie zawierające niewykorzystane wstrzykiwacze ponownie w lodówce.

Dla większego komfortu wstrzykiwania pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej na **15 do 30** minut przed wstrzyknięciem.

- **Nie** wolno umieszczać wstrzykiwacza w lodówce po osiągnięciu temperatury pokojowej.
- **Nie** wolno ogrzewać wstrzykiwacza przy użyciu źródła ciepła, takiego jak gorąca woda lub kuchenka mikrofalowa.
- **Nie** wolno wstrząsać wstrzykiwacza.
- **Nie** wolno usuwać jeszcze żółtej nasadki ze wstrzykiwacza.

B.	Sprawdzić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawierający lek AMGEVITA.



Żółta osłonka Okienko Lek

Należy upewnić się, że lek w oknie jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

- **Nie** wolno używać wstrzykiwacza, jeśli:
  - Lek jest mętny lub przebarwiony albo zawiera kłaczki lub cząstki stałe.
  - Jakakolwiek część wydaje się pęknięta lub uszkodzona.
  - Wstrzykiwacz został upuszczony na twardą powierzchnię.
  - Brakuje żółtej osłonki lub nie jest zamocowana.
  - Termin ważności wydrukowany na etykiecie minął.

We wszystkich przypadkach, należy użyć nowego wstrzykiwacza.

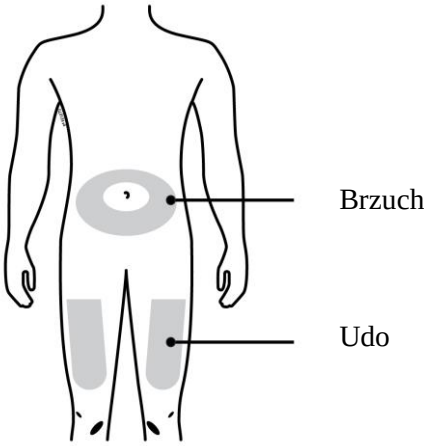
C.	Zbierz wszystkie materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcia.

Umyj dokładnie ręce wodą z mydłem.
Na czystą, dobrze oświetloną powierzchnię roboczą należy położyć nowy wstrzykiwacz.

Potrzebne będą również te dodatkowe elementy, gdyż nie są one zawarte w pudełku:

- Gaziki nasączone alkoholem
- Wacik lub gaza
- Plaster
- Pojemnik na ostre odpady

D.	Przygotować i oczyścić miejsca wstrzyknięcia.



Można użyć:

- udo
- brzuch, z wyjątkiem 5 cm obszaru wokół pępka

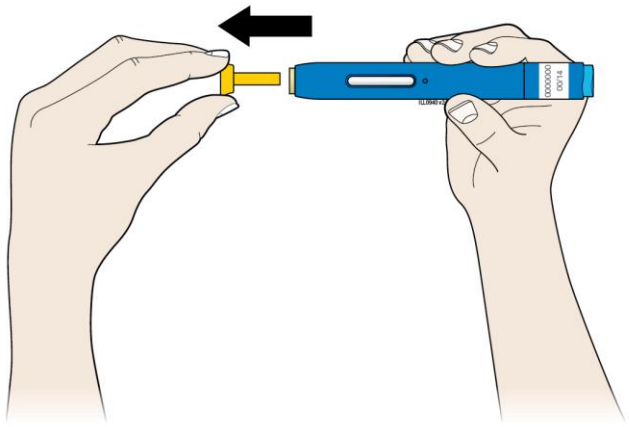
Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Niech skóra wyschnie.

- **Nie** wolno dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.
- Jeżeli musi zostać użyte to samo miejsce, należy upewnić się, że nie jest to ten sam punkt, który był użyty ostatnim razem.

  - **Nie** wolno wstrzykiwać leku w miejsca, gdzie skóra jest obolała, posiniaczona, czerwona lub twarda. Należy unikać wstrzykiwania w okolicach blizn lub znamion.
- Jeżeli pacjent jest chory na łuszczycę należy unikać wstrzykiwania leku bezpośrednio w miejsca zaczerwienione, zgrubiałe,lub pokryte łuskami.

Krok 2.: Przygotowanie bezpośrednie

E.	Pociągnąć żółtą osłonkę prosto, gdy jesteś gotowy do wstrzyknięcia.

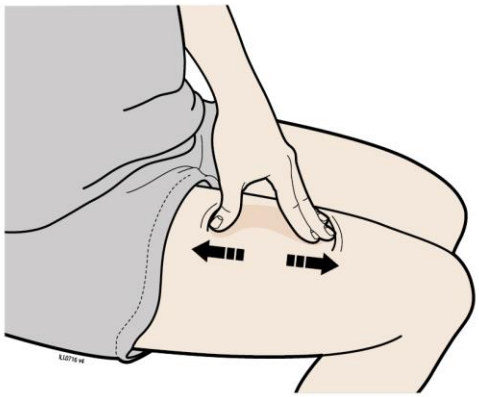


Obecność kropli leku na końcu igły lub żółtego zabezpieczenia jest zjawiskiem normalnym.

- **Nie** przekręcać ani nie zginać żółtej nasadki.
- **Nie** wkładać żółtej nasadki z powrotem na wstrzykiwacz.
- **Nie** usuwać żółtej nasadki ze wstrzykiwacza dopóki pacjent nie jest gotowy do wstrzyknięcia.

F.	Rozciągnąć lub uchwycić miejsce wstrzyknięcia, aby uzyskać twardą powierzchnię.

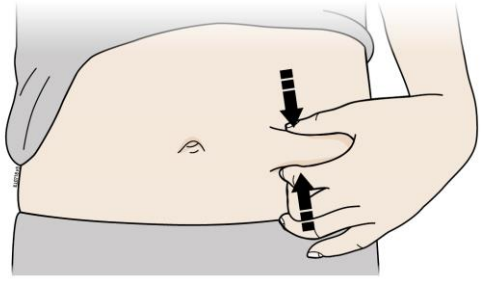
Metoda poprzez rozciągnięcie skóry



Mocno rozciągnąć skórę poprzez przesunięcie kciuka i reszty palców w przeciwnym kierunku, aby powstała powierzchnia o szerokości około **5** centymetrów.

LUB

Metoda poprzez uchwycenie fałdu skóry

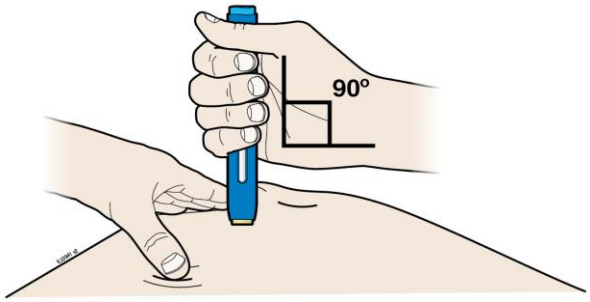


Uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk i pozostałe palce, aby powstała powierzchnia o szerokości około **5** centymetrów.

Ważne: skóra powinna być rozciągnięta lub trzymana w czasie wykonania wstrzyknięcia.

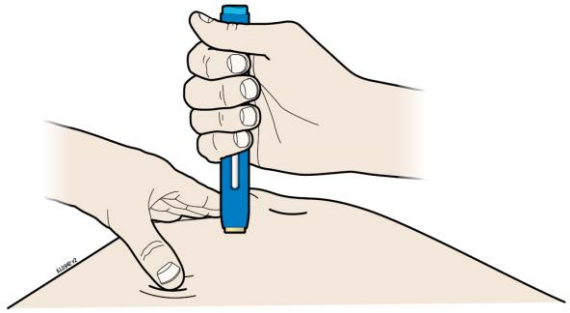
Krok 3.: Wstrzyknięcie

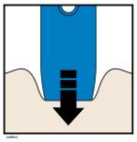
G.	Trzymać fałd skóry lub rozciągnąć skórę. Po zdjęciu żółtej osłonki umieścić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony na skórze pod kątem 90 stopni.



Ważne: nie należy jeszcze dotykać niebieskiego przycisku startowego.

H.	Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy mocno **wcisnąć** w skórę aż do momentu, gdy przestanie się poruszać.

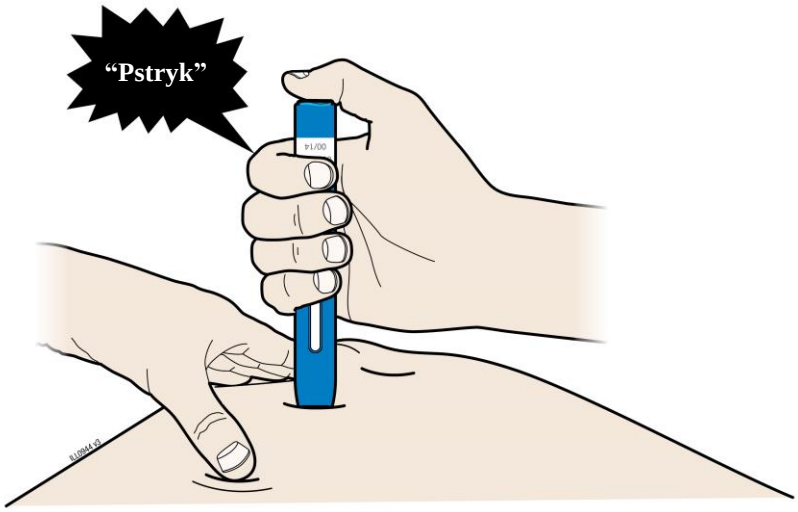




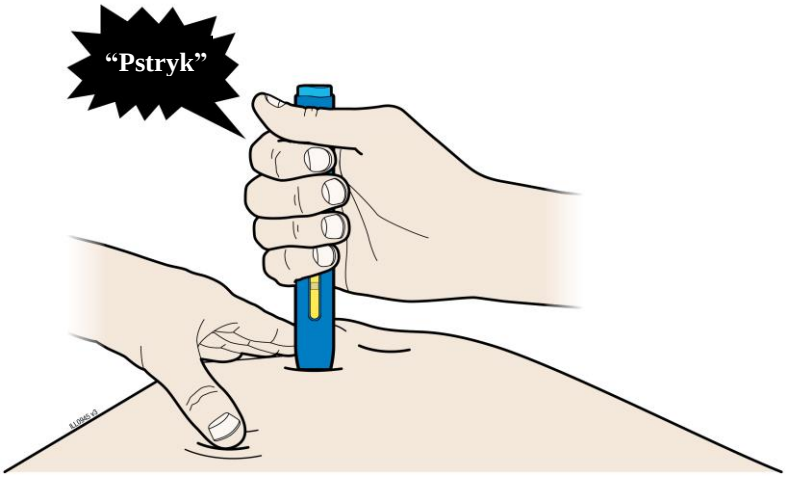
Wcisnąć

Ważne: Należy naciskać w dół, ale nie dotykać niebieskiego przycisku startowego, aż do momentu, kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

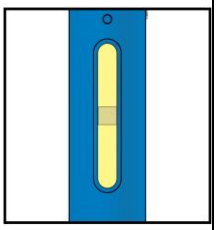
I.	Kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia, **nacisnąć** niebieski przycisk startu. Słychać będzie pstryknięcie.



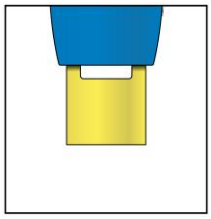
J.	Kontynuować **przyciskanie** do skóry. Wstrzyknięcie powinno trwać około 10 sekund.



~10s



Po zakończeniu wstrzyknięcia okienko zmieni kolor na żółty. Można usłyszeć ponowne pstryknięcie.

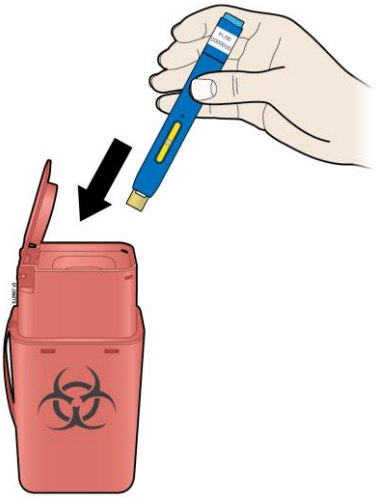


UWAGA: Po usunięciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego ze skóry igła zostanie zabezpieczona automatycznie.

Ważne: po wyjęciu wstrzykiwacza, jeśli okno nie stało się żółte lub jeśli wygląda, że lek jest nadal wstrzykiwany, oznacza to, że pacjent nie otrzymał pełnej dawki. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Krok 4.: Zakończenie

K.	Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i żółtą osłonkę igły.



- Umieścić zużyty wstrzykiwacz w pojemniku na ostre odpady natychmiast po użyciu. **Nie** wyrzucać wstrzykiwacza do pojemnika na domowe odpady.
- Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą o właściwej utylizacji. Mogą istnieć lokalne wytyczne dotyczące usuwania.
- **Nie** używać tego wstrzykiwacza ponownie.
- **Nie** wyrzucać ampułko-strzykawki lub pojemnika na ostre odpady do pojemnika na domowe odpady.

Ważne: pojemnik na ostre odpady należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

L.	Sprawdzenie miejsca wstrzyknięcia.

Jeśli pojawi się krew, w miejscu wstrzyknięcia przyłożyć bawełniany wacik lub gazę. **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia. Jeśli to konieczne, przykleić plaster.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AMGEVITA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AMGEVITA
3. Jak stosować lek AMGEVITA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AMGEVITA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek AMGEVITA i w jakim celu się go stosuje

AMGEVITA zawiera substancję czynną adalimumab, lek, który oddziałuje na układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu.

AMGEVITA przeznaczona jest do leczenia opisanych poniżej chorób zapalnych:
- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- Łuszczycowe zapalenie stawów
- Łuszczyca plackowata
- Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
- Choroba Leśniowskiego-Crohna
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku AMGEVITA, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, AMGEVITA zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek AMGEVITA można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

AMGEVITA spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Zazwyczaj lek AMGEVITA stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku AMGEVITA.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych są chorobami zapalnymi stawów, które zazwyczaj po raz pierwszy pojawiają się w dzieciństwie.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów od 2. roku życia i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów od 6. roku życia. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. AMGEVITA spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również pojawiać się na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. AMGEVITA jest także stosowana w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak: w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek AMGEVITA jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia. AMGEVITA może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Najpierw pacjent może otrzymywać inne leki. W razie braku poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjent otrzyma lek AMGEVITA.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mogą otrzymać najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek AMGEVITA jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka zlokalizowanym w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek AMGEVITA działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AMGEVITA

Kiedy nie stosować leku AMGEVITA:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica, posocznica (zakażenie krwi) lub inne zakażenia oportunistyczne (rzadkie zakażenia powiązane z osłabionym układem odpornościowym) (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA należy omówić poniższe z lekarzem lub farmaceutą:

Reakcje alergiczne

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak: uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku AMGEVITA i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku AMGEVITA może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty albo bakterie lub inne zakażenia oportunistyczne i posocznica, które w rzadkich przypadkach mogą zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak: gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku AMGEVITA.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku AMGEVITA lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do **Karty Przypominającej dla Pacjenta**. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości.
- Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.

- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

Podróż / nawracające zakażenie

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek AMGEVITA może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Wiek powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku AMGEVITA. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku AMGEVITA. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku AMGEVITA. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku AMGEVITA.

Choroba demielinizacyjna

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna, taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje czy można u niego zastosować lek AMGEVITA lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak: zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych albo drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki zawierają żywe, ale osłabione postacie chorobotwórczych bakterii lub wirusów, które mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku AMGEVITA. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem AMGEVITA przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Jeśli kobieta otrzymywała lek AMGEVITA w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku AMGEVITA w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek AMGEVITA występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy należy przyjmować lek AMGEVITA.

Gorączka, siniaki, krwawienie lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwór

- U pacjentów przyjmujących lek AMGEVITA lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych. Ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu.
- U pacjentów przyjmujących lek AMGEVITA ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab zaobserwowano szczególny, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem AMGEVITA.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.
- Nowotwory złośliwe, inne niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunologiczne

- W rzadkich przypadkach leczenie lekiem AMGEVITA może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta pojawią się takie objawy, jak: uporczywa, niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

W celu ułatwienia identyfikacji tego leku, lekarz lub farmaceuta powinien odnotować nazwę i numer serii w dokumentacji pacjenta. Pacjent także może zanotować te dane na wypadek, gdyby były one potrzebne w przyszłości.

Dzieci i młodzież

- Szczepienia. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku poniżej 2 lat.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z łuszczycą plackowatą w wieku poniżej 4 lat.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat.

AMGEVITA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek AMGEVITA można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku AMGEVITA i leków zawierających substancje anakinra lub abatacept z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku AMGEVITA.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub, gdy planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek AMGEVITA należy stosować w czasie ciąży tylko, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek AMGEVITA w okresie ciąży, w porównaniu z matkami chorującymi na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku AMGEVITA.
- Lek AMGEVITA może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek AMGEVITA w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku AMGEVITA w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek AMGEVITA może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku AMGEVITA wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi) i zaburzenia widzenia.

AMGEVITA zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,8 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek AMGEVITA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

<u>Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</u>

Lek AMGEVITA wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiową

spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku AMGEVITA nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku AMGEVITA.

Jeśli podczas stosowania leku AMGEVITA w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała od 10 kg do mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała od 15 kg do mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą plackowatą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą stosuje się dawkę początkową 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Wstrzyknięcia leku AMGEVITA należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała od 15 kg do mniej niż 30 kg

Zalecana dawka początkowa leku AMGEVITA wynosi 20 mg, a następnie 20 mg tydzień później. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka początkowa leku AMGEVITA wynosi 40 mg, a następnie 40 mg tydzień później. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych

Zwykle stosowany schemat dawkowania w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych to początkowa dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie dawka 80 mg po upływie dwóch tygodni. Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub

80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA to 80 mg jako dawka początkowa, a następnie, po upływie jednego tygodnia, dawka 40 mg co drugi tydzień. W razie niewystarczającej odpowiedzi pacjenta na leczenie lekiem AMGEVITA 40 mg co drugi tydzień, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codziennie przemywać zmienioną chorobowo powierzchnię skóry środkiem antyseptycznym.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowo 80 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg co drugi tydzień. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg po upływie dwóch tygodni i następnie 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała mniej niż 40 kg

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg, a następnie 40 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg co tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg początkowo (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni) następnie 80 mg 2 tygodnie później, potem 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA to początkowo 80 mg, a następnie 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg) po dwóch tygodniach. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 40 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA to początkowo 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg po dwóch tygodniach. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 80 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Zalecane dawkowanie produktu AMGEVITA u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku AMGEVITA tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku AMGEVITA można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek AMGEVITA można również stosować jako jedyny lek.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące wstrzykiwania leku AMGEVITA, patrz punkt „Instrukcja użycia”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AMGEVITA

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku AMGEVITA częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne tego leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku AMGEVITA

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku AMGEVITA, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku AMGEVITA

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku AMGEVITA należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku AMGEVITA.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów reakcji alergicznej lub niewydolności serca należy natychmiast powiadomić lekarza
- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza
- objawy zakażenia takie, jak: gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych;
- objawy nowotworu skóry, takie jak guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak: utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu.

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- bóle brzucha;
- nudności i wymioty;

- wysypka;
- ból mięśniowo-szkieletowy.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (w tym nieżyt żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);
- zakażenia dróg rodnych;
- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;
- migrena;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg);
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi (zawroty głowy);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak;
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- rak, w tym nowotwór złośliwy układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rak skóry);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia;
- udar;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i skrzep krwi w żyle, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby;
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)
- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja (przedziurawienie ściany) jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (zagrażająca życiu reakcja z objawami grypopodobnymi i wysypką pęcherzową);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);
- zespół toczniopodobny;

- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry);
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)
- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych;
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni);
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zwiększone stężenie bilirubiny (badanie wątroby z krwi).

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)
- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek AMGEVITA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na etykiecie/blistrze i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem AMGEVITA można przechowywać w temperaturach do maksymalnie 25°C w czasie do 14 dni. Ampułko- strzykawkę należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 14 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek AMGEVITA
- Substancją czynną leku jest adalimumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mg adalimumabu w 0,2 ml roztworu, 40 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu lub 80 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu
- Inne składniki leku to kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek AMGEVITA i co zawiera opakowanie

Lek AMGEVITA jest klarownym i bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.

Każde opakowanie zawiera 1 jednorazowego użytku 20 mg ampułko-strzykawkę (z żółtym trzonem tłoka). Każde opakowanie zawiera 1, 2 lub 6 jednorazowego użytku 40 mg ampułko-strzykawek (z niebieskim trzonem tłoka).
Każde opakowanie zawiera 1, 2 lub 3 jednorazowego użytku 80 mg ampułko-strzykawek (z pomarańczowym trzonem tłoka).

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Podmiot odpowiedzialny
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Wytwórca
Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlandia

Wytwórca
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmceutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen Romania SRL
Tel: +4021 527 3000

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

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

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

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

Latvija
Amgen Switzerland AG Rigas filiale
Tel: +371 257 25888

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

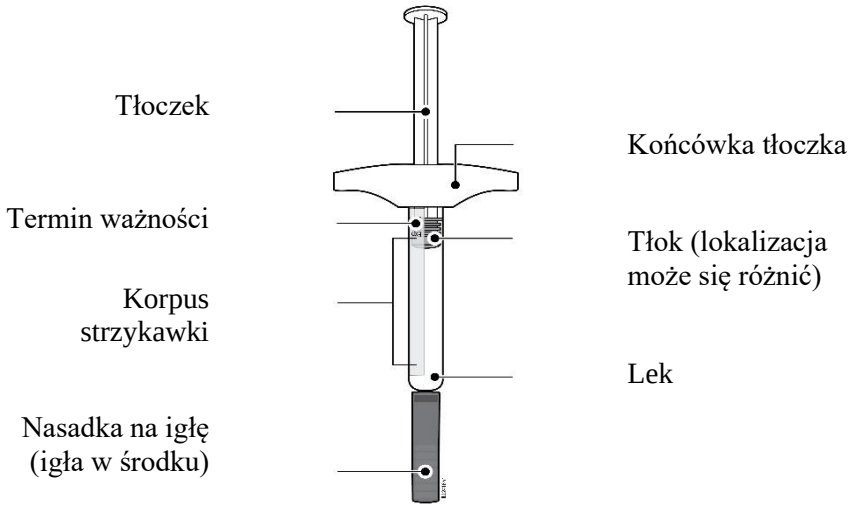
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

INSTRUKCJA UŻYCIA

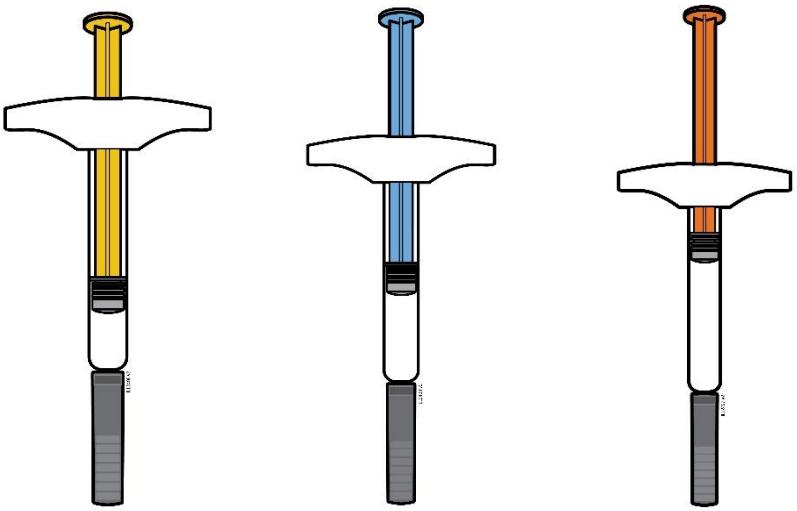
Zapoznanie się z ampułko-strzykawką



1	**Ważne informacje, które należy znać przed wstrzyknięciem produktu AMGEVITA**

Dawkowanie:

- Produkt AMGEVITA występuje w trzech różnych dawkach: 20 mg/0,2 ml, 40 mg/0,4 ml, 80 mg/0,8 ml. Sprawdzić receptę, aby upewnić się, że otrzymano odpowiednią dawkę.
- Kolor i wygląd ampułko-strzykawki będą różne dla każdej dawki. Ilość leku w ampułko-strzykawce będzie również różna dla każdej dawki.
- Na przykład, dawka 20 mg/0,2 ml może zawierać małą ilość leku, a dawka 80 mg/0,8 ml dużą ilość leku. Sprawdzić poniższe ilustracje, aby zobaczyć, jak wygląda dawka w ampułko-strzykawce.



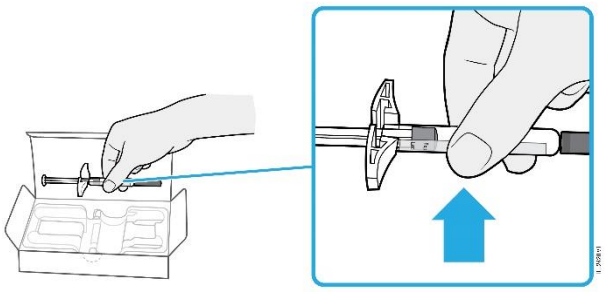
20 mg/0,2 ml **40 mg/0,4 ml** **80 mg/0,8 ml**

Stosowanie ampułko-strzykawki AMGEVITA:

- Ważne jest, aby nie próbować samodzielnie wykonywać zastrzyku, dopóki nie przeczyta się w całości i nie zrozumie niniejszej instrukcji użycia oraz nie otrzyma przeszkolenia od lekarza lub pracownika służby zdrowia.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli opakowanie kartonowe jest uszkodzone lub zerwana jest plomba.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki po upływie terminu ważności podanego na etykiecie.
- **Nie** wstrząsać ampułko-strzykawką.
- **Nie** zdejmować nasadki igły z ampułko-strzykawki do czasu, aż pacjent będzie gotowy do wstrzyknięcia.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli została zamrożona.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli została upuszczona na twardą powierzchnię. Część ampułko-strzykawki może być uszkodzona, nawet jeśli pęknięcia nie widać. Użyć nowej ampułko-strzykawki i skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.
- Ampułko-strzykawka nie jest wykonana z lateksu naturalnego.

Ważne: Trzymać ampułko-strzykawkę i pojemnik na ostre odpady w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

2	**Przygotowanie do wstrzyknięcia produktu AMGEVITA**
2a	**Chwycić ampułko-strzykawkę za korpus i wyjąć z opakowania kartonowego.**



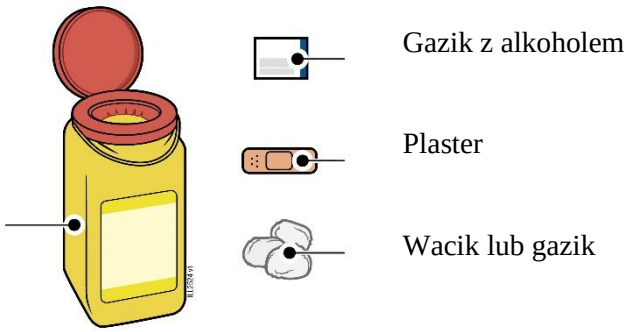
- **Nie** chwytać za końcówkę tłoczka, tłoczek ani nasadkę igły.
- Wyjąć taką liczbę ampułko-strzykawek, jaka potrzebna jest do wykonania wstrzyknięcia.
- Włożyć wszelkie niezużyte ampułko-strzykawki z powrotem do lodówki.

2b	**Odczekać 30 minut, aż ampułko-strzykawka osiągnie temperaturę pokojową.**

CZEKAĆ
30
minut

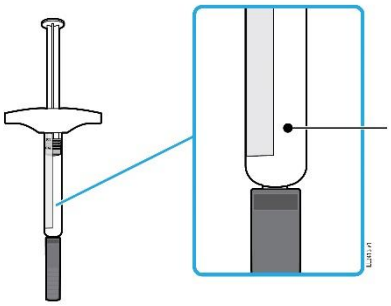
- Należy poczekać, aż ampułko-strzykawka ogrzeje się w sposób naturalny.
- **Nie** podgrzewać gorącą wodą, kuchenką mikrofalową ani bezpośrednim światłem słonecznym.
- **Nie** potrząsać ampułko-strzykawką w żadnym momencie.
- **Nie** wkładać ampułko-strzykawki z powrotem do lodówki po osiągnięciu przez nią temperatury pokojowej
- Stosowanie ampułko-strzykawki w temperaturze pokojowej pozwala na wygodniejsze wstrzyknięcie**.**

2c	**Zebrać i umieścić przedmioty potrzebne do wstrzyknięcia na czystej, dobrze oświetlonej powierzchni.**



- Ampułko-strzykawka AMGEVITA (temperatura pokojowa)
- Pojemnik na ostre przedmioty
- Gazik z alkoholem
- Plaster
- Wacik lub gazik

3	**Przygotowanie do wstrzyknięcia**
3a	**Sprawdzić lek.**

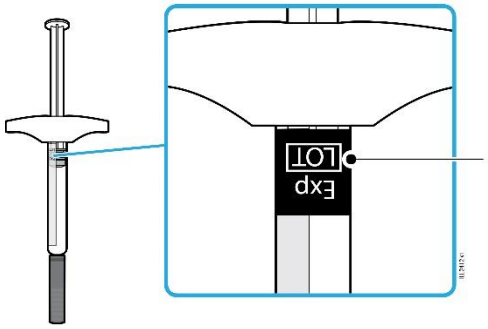


Lek

- Powinien być przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego.
- Widoczne pęcherzyki powietrza w ampułko-strzykawce są normalne.
- **Nie** stosować, jeśli lek jest mętny, odbarwiony lub zawiera płatki lub cząstki

Ważne: Jeśli lek jest mętny, odbarwiony lub zawiera płatki lub cząstki, skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.

3b	**Sprawdzić datę ważności (EXP) i sprawdzić, czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona.**

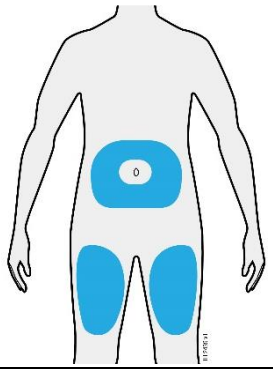


Termin ważności

- **Nie** używać, jeśli minął termin ważności.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli:
  - Brakuje nasadki na igłę lub jest ona nieprawidłowo zamocowana.
  - Posiada pęknięcia lub połamane części.
  - Została upuszczona na twardą powierzchnię.

Ważne: Jeżeli ampułko-strzykawka jest uszkodzona lub przeterminowana, skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.

3c	**Wstrzyknąć w jedno z tych miejsc.**



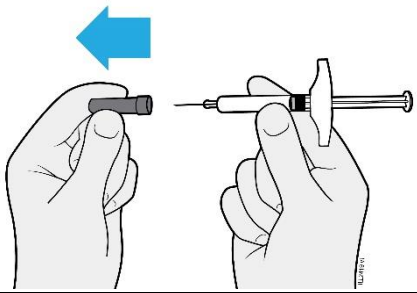
- Wstrzyknąć w udo lub brzuch (z wyjątkiem rejonu 5 cm wokół pępka).
- Wybrać inne miejsce dla każdego wstrzyknięcia
- Dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.
- Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
- Pozwolić skórze wyschnąć.
- **Nie** dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

Ważne: Unikać obszarów z bliznami, rozstępami lub miejsc, w których skóra jest delikatna, zasiniona, czerwona lub stwardniała.

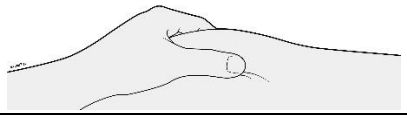
4	**Wstrzykiwanie produktu AMGEVITA**

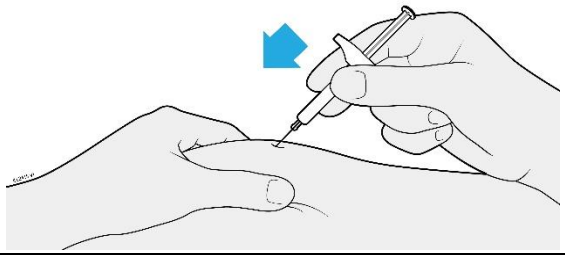
Ważne: Zdjąć nasadkę igły dopiero wtedy, gdy można wykonać wstrzyknięcie od razu (w ciągu 5 minut), ponieważ lek może wyschnąć.

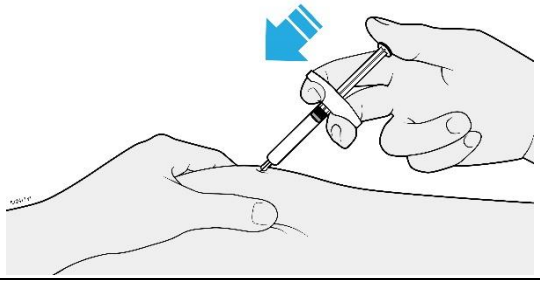
4a	**Zdjąć prosto nasadkę igły, trzymając cylinder ampułko-strzykawki.**



- **Nie** skręcać ani zginać osłonki igły.
- **Nigdy** nie zakładać ponownie osłonki igły. Może to spowodować uszkodzenie igły.
- **Nie** pozwalać, aby cokolwiek dotykało igły po zdjęciu osłonki igły.
- **Nie** umieszczać otwartej ampułko-strzykawki na jakiejkolwiek powierzchni po zdjęciu osłonki igły.
- **Nie** próbować wypychać pęcherzyków powietrza z ampułko-strzykawki. Widoczne pęcherzyki powietrza są dopuszczalne.
- Kropla leku jest zjawiskiem normalnym.

4b	**Przed wstrzyknięciem uszczypnąć skórę wokół miejsca wstrzyknięcia.**
USZCZYPNĄĆ	
	
• Uszczypnąć skórę pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym, aby utworzyć fałdę do wstrzyknięcia. • Jeśli to możliwe, fałda powinna mieć około 5 cm szerokości.	

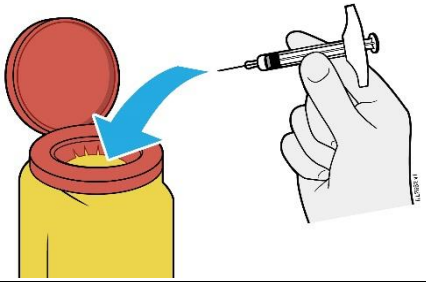
4c	**Wbić igłę w uszczypniętą skórę.**
WBIĆ	
	
• Wprowadzić igłę w fałdę skóry prosto lub pod kątem 45 stopni. • **Nie** umieszczać palca na tłoczku podczas wprowadzania igły, ponieważ może to spowodować utratę leku.	

4d	**Aby wstrzyknąć lek, powoli wcisnąć tłoczek ampułko-strzykawki.**
WSTRZYKNĄĆ	
	
• **Nie** odciągać tłoczka w żadnym momencie. • **Nie** wyjmować igły do czasu podania całego leku. **Ważne:** Kontynuować uciskanie skóry aż do zakończenia wstrzyknięcia	

5	**Utylizacja i finalizacja AMGEVITA**

Ważne: Nigdy nie zakładać ponownie nasadki na igłę.

5a	**Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę i nasadkę igły do pojemnika na ostre odpady.**



Nie należy poddawać ampułko-strzykawki recyklingowi ani wyrzucać do śmieci domowych.

- **Nie** używać ponownie ampułko-strzykawki.
- **Nie** używać leku pozostałego w zużytej ampułko-strzykawce.
- Natychmiast po użyciu umieścić zużytą strzykawkę AMGEVITA w pojemniku na ostre odpady.
  Nie wyrzucać strzykawki do śmieci domowych.
- Porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą na temat właściwej utylizacji. Mogą obowiązywać lokalne wytyczne dotyczące utylizacji.
- **Nie** poddawać recyklingowi strzykawki lub pojemnika na ostre odpady ani wyrzucać do śmieci domowych.

Ważne: Zawsze przechowywać pojemnik na ostre odpady w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

5b	**Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia.**

- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.
- Jeśli pojawi się krew, przycisnąć wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby nałożyć plaster.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AMGEVITA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AMGEVITA
3. Jak stosować lek AMGEVITA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AMGEVITA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek AMGEVITA i w jakim celu się go stosuje

AMGEVITA zawiera substancję czynną adalimumab, lek, który oddziałuje na układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu.

AMGEVITA przeznaczona jest do leczenia opisanych poniżej chorób zapalnych:
- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- Łuszczycowe zapalenie stawów
- Łuszczyca plackowata
- Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
- Choroba Leśniowskiego-Crohna
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku AMGEVITA, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, AMGEVITA zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek AMGEVITA można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

AMGEVITA spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Zazwyczaj lek AMGEVITA stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku AMGEVITA.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych są chorobami zapalnymi stawów, które po raz pierwszy objawiają się w dzieciństwie.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów od 2. roku życia i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów od 6. roku życia. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. AMGEVITA spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również pojawiać się na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. AMGEVITA jest także stosowana w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek AMGEVITA jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia. AMGEVITA może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Najpierw pacjent może otrzymywać inne leki. W razie braku poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjent otrzyma lek AMGEVITA.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mogą otrzymać najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek AMGEVITA jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka zlokalizowanym w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek AMGEVITA działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AMGEVITA

Kiedy nie stosować leku AMGEVITA:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica, posocznica (zakażenie krwi) lub inne zakażenia oportunistyczne (rzadkie zakażenia powiązane z osłabiobym układem immunologicznym) (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA należy omówić poniższe z lekarzem lub farmaceutą:

Reakcje alergiczne

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak: uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku AMGEVITA i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku AMGEVITA może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie albo inne zakażenia oportunistyczne i posocznica, które w rzadkich przypadkach mogą zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak: gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku AMGEVITA.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku AMGEVITA lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do **Karty Przypominającej dla Pacjenta**. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości.
- Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.

- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

Podróż / nawracające zakażenie

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek AMGEVITA może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Wiek powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku AMGEVITA. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku AMGEVITA. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku AMGEVITA. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku AMGEVITA.

Choroba demielinizacyjna

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna, taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje czy można u niego zastosować lek AMGEVITA lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych albo drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki zawierają żywe, ale osłabione postacie chorobotwórczych bakterii lub wirusów, które mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku AMGEVITA. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem AMGEVITA przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Jeśli kobieta otrzymywała lek AMGEVITA w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku AMGEVITA w okresie ciąży, aby mogli zdecydować, czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek AMGEVITA występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy należy przyjmować lek AMGEVITA.

Gorączka, siniaki, krwawienie lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwór

- U pacjentów przyjmujących lek AMGEVITA lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych. Ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu.
- U pacjentów przyjmujących lek AMGEVITA ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab zaobserwowano szczególny, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem AMGEVITA.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.
- Nowotwory złośliwe, inne niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroba autoimmunologiczna

- W rzadkich przypadkach leczenie lekiem AMGEVITA może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta pojawią się takie objawy, jak: uporczywa, niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

W celu ułatwienia identyfikacji tego leku, lekarz lub farmaceuta powinien odnotować nazwę i numer serii w dokumentacji pacjenta. Pacjent także może zanotować te dane na wypadek, gdyby były one potrzebne w przyszłości.

Dzieci i młodzież

- Szczepienia. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku poniżej 2 lat.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z łuszczycą plackowatą w wieku poniżej 4 lat.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat.

AMGEVITA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek AMGEVITA można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku AMGEVITA i leków zawierających substancje anakinra lub abatacept z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku AMGEVITA.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek AMGEVITA należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek AMGEVITA w okresie ciąży, w porównaniu z matkami chorującymi na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku AMGEVITA.
- Lek AMGEVITA może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek AMGEVITA w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku AMGEVITA w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek AMGEVITA może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku AMGEVITA wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi) i zaburzenia widzenia.

AMGEVITA zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,8 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek AMGEVITA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

<u>Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</u>

Lek AMGEVITA wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiową

spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku AMGEVITA nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku AMGEVITA.

Jeśli podczas stosowania leku AMGEVITA w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci, młodzież i dorośli w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Dzieci, młodzież i dorośli w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą plackowatą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą stosuje się dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Wstrzyknięcia leku AMGEVITA należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci lub młodzież z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka początkowa leku AMGEVITA wynosi 40 mg, a następnie 40 mg tydzień później. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych

Zwykle stosowany schemat dawkowania w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych to początkowa dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po upływie dwóch tygodni. Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych od 12 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA to początkowa dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg co drugi tydzień, rozpoczynając tydzień później. Jeśli u pacjenta występuje niewystarczająca odpowiedź na lek AMGEVITA 40 mg co drugi tydzień, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codzienne stosowanie środków dezynfekujących na dotkniętych obszarach.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg co drugi tydzień. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po upływie dwóch tygodni i następnie 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg co tydzień.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w dawce 40 mg nie może być stosowany w dawce 20 mg. Do podania dawki 20 mg dostępna jest ampułko-strzykawka AMGEVITA 20 mg.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg początkowo (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) 2 tygodnie później, potem 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg) po dwóch tygodniach. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 40 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po dwóch tygodniach. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 80 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Zalecane dawkowanie leku AMGEVITA u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku AMGEVITA tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku AMGEVITA można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek AMGEVITA można również stosować jako jedyny lek.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 40 mg nie może być stosowany w dawce 20 mg. Do podania dawki 20 mg dostępna jest *ampułko-strzykawka* AMGEVITA 20 mg.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące wstrzykiwania leku AMGEVITA, patrz punkt „Instrukcja użycia”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AMGEVITA

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku AMGEVITA częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne tego leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku AMGEVITA

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku AMGEVITA, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku AMGEVITA

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku AMGEVITA należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku AMGEVITA.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów reakcji alergicznej lub niewydolności serca należy natychmiast powiadomić lekarza
- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza
- objawy zakażenia takie, jak: gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych;
- objawy nowotworu skóry, takie jak guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak: utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu.

Bardzo częste (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- bóle brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból mięśniowo-szkieletowy.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (w tym nieżyt żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);

- zakażenia dróg rodnych;
- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;
- migrena;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg);
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi (zawroty głowy);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak;
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- rak, w tym nowotwór złośliwy układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rak skóry);

- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia;
- udar;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;
- „kieszonka" w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i skrzep krwi w żyle, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby;
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)
- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja (przedziurawienie ściany) jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (zagrażająca życiu reakcja z objawami grypopodobymi i wysypką pęcherzową);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);
- zespół toczniopodobny;
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry);
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)
- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych;
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni);
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zwiększone stężenie bilirubiny (badanie wątroby z krwi).

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)
- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek AMGEVITA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na etykiecie i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Pojedynczy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony leku AMGEVITA można przechowywać w temperaturach do maksymalnie 25°C w czasie do 14 dni. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 14 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek AMGEVITA
- Substancją czynną leku jest adalimumab. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu.
- Inne składniki leku to kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek AMGEVITA i co zawiera opakowanie

Lek AMGEVITA jest klarownym i bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.

Każde opakowanie zawiera 1, 2 lub 6 sztuk wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych jednorazowego użytku SureClick 40 mg.

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Podmiot odpowiedzialny
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Wytwórca
Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlandia

Wytwórca
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0) 9 69 363 363

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmceutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen Romania SRL
Tel: +4021 527 3000

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

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

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

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

Latvija
Amgen Switzerland AG Rigas filiale
Tel: +371 257 25888

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

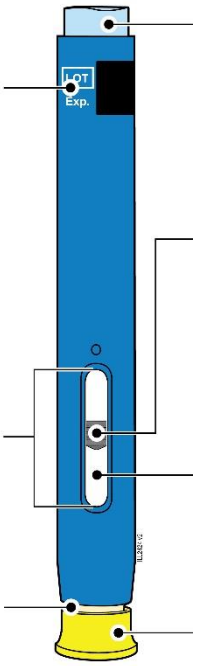
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

INSTRUKCJA UŻYCIA 40 mg/0,4 ml

Zapoznanie się ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym SureClick



Termin ważności

Jasnoniebieski przycisk uruchamiający

Tłok (może być widoczny w okienku; lokalizacja może się różnić)

Okienko

Lek

Osłona zabezpieczająca kolorze kremowym (igła w środku)

Żółta nasadka

40 mg/0,4 ml

1	**Ważne informacje, które należy znać przed wstrzyknięciem produktu AMGEVITA**

Stosowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego AMGEVITA SureClick:

- Ważne jest, aby nie próbować samodzielnie wykonywać zastrzyku, dopóki nie przeczyta się w całości i nie zrozumie niniejszej instrukcji użycia oraz nie otrzyma przeszkolenia od lekarza lub pracownika służby zdrowia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego, jeśli pudełko jest uszkodzone lub naruszona jest plomba.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie.
- **Nie** potrząsać napełnionym wstrzykiwaczem półautomatycznym.
- **Nie** zdejmować żółtej nasadki z wstrzykiwacza półautomatycznego do chwili, gdy pacjent będzie gotowy do wstrzyknięcia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli został zamrożony.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego, jeśli został upuszczony na twardą powierzchnię. Część wstrzykiwacza półautomatycznego może być uszkodzona, nawet jeśli pęknięcia nie widać. Użyć nowego wstrzykiwacza półautomatycznego i skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.

Ważne: Trzymać wstrzykiwacz półautomatyczny i pojemnik na ostre odpady w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

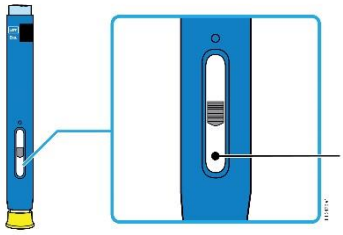
2	**Przygotowanie do wstrzyknięcia produktu AMGEVITA**

2a	**Odczekać 30 minut, aż wstrzykiwacz półautomatyczny osiągnie temperaturę pokojową.**

CZEKAĆ
30
minut

- Wyjąć taką liczbę wstrzykiwaczy półautomatycznych, jaka jest potrzebna do wykonania wstrzyknięcia, a wszelkie niewykorzystane wstrzykiwacze włożyć z powrotem do lodówki.
- Poczekać, aż wstrzykiwacz półautomatyczny ogrzeje się naturalnie.
- **Nie** podgrzewać gorącą wodą, kuchenką mikrofalową ani bezpośrednim światłem słonecznym.
- **Nie** potrząsać w żadnym momencie wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym.
- **Nie** wkładać wstrzykiwacza półautomatycznego z powrotem do lodówki po osiągnięciu przez niego temperatury pokojowej
- Stosowanie wstrzykiwacza półautomatycznego w temperaturze pokojowej pozwala na wygodniejsze wykonanie wstrzyknięcia**.**

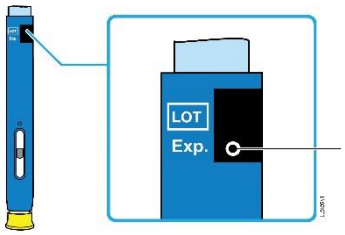
2b	**Sprawdzić lek. Powinien być przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego.**



Lek

- Widoczne pęcherzyki powietrza są dopuszczalne.
- **Nie** stosować, jeśli lek jest mętny, odbarwiony lub zawiera płatki.

2c	**Sprawdzić datę ważności (EXP.) i upewnić się, czy wstrzykiwacz półautomatyczny nie jest uszkodzony.**

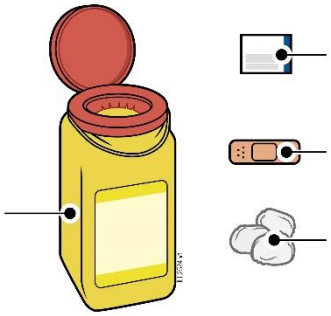


Termin ważności

- **Nie** używać, jeśli minął termin ważności.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli:
  - Brakuje żółtej nasadki lub jest ona luźna.
  - Posiada pęknięcia lub połamane części.
  - Został upuszczony na twardą powierzchnię.
- Upewnić się, że we wstrzykiwaczu znajduje się odpowiedni lek i dawka.

Ważne: Jeśli lek jest mętny, odbarwiony lub zawiera płatki, skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.

3	**Przygotowanie do wstrzyknięcia**
3a	**Zebrać i umieścić elementy przeznaczone do wstrzyknięcia na czystej, dobrze oświetlonej powierzchni.**



Pojemnik na ostre przedmioty

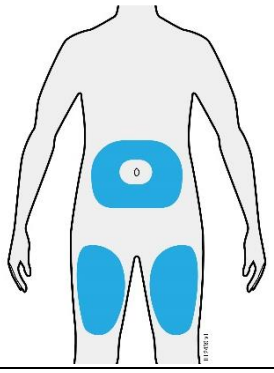
Gazik z alkoholem

Plaster

Wacik lub gazik

- Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony AMGEVITA (temperatura pokojowa)
- Pojemnik na ostre przedmioty
- Gazik z alkoholem
- Plaster
- Wacik lub gazik

3b	**Wstrzyknąć w jedno z tych miejsc.**



- Wstrzyknąć w udo lub brzuch (z wyjątkiem rejonu 5 cm wokół pępka).
- Wybrać inne miejsce dla każdego wstrzyknięcia
- Dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.
- Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
- Pozwolić skórze wyschnąć.
- **Nie** dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

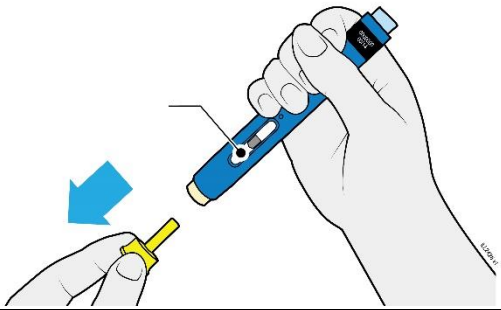
Ważne: Unikać obszarów z bliznami, rozstępami lub miejsc, w których skóra jest delikatna, zasiniona, czerwona lub stwardniała.

4	**Wstrzykiwanie produktu AMGEVITA**

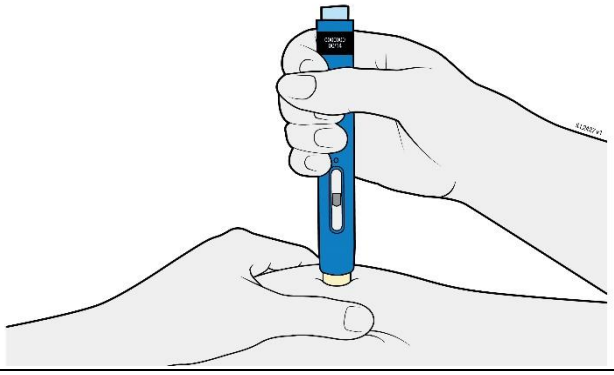
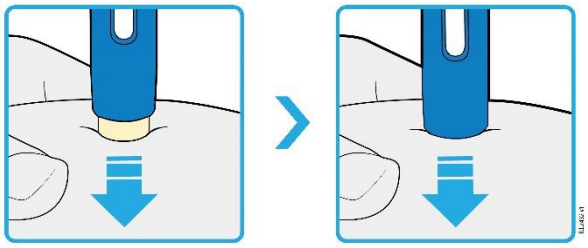
Ważne: Zdjąć żółtą nasadkę dopiero wtedy, gdy można wykonać wstrzyknięcie od razu (w ciągu 5 minut), ponieważ lek może wyschnąć.

4a	**Trzymać wstrzykiwacz półautomatyczny tak, aby było widoczne okienko. Zdjąć prosto żółtą nasadkę.** **Być może będziesz trzeba mocno pociągnąć.**

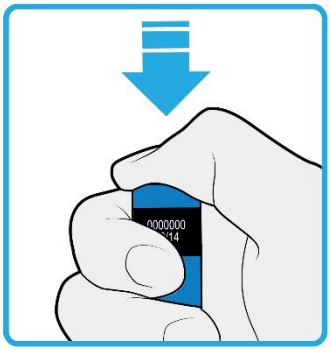
Okienko powinno być widoczne



- **Nie** skręcać, zginać ani poruszać żółtą nasadką w celu jej zdjęcia.
- **Nigdy** nie zakładać ponownie osłonki igły. Może to spowodować uszkodzenie igły.
- **Nie** wkładać palca do kremowej osłony zabezpieczającej.
- Pojawienie się kropli leku na końcu igły lub kremowej osłonce jest zjawiskiem normalnym.

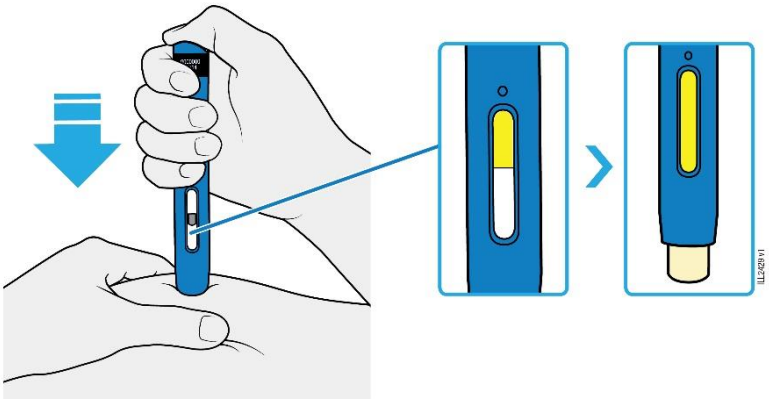
4b	**Uszczypnąć skórę, aby utworzyć twardą powierzchnię w miejscu wstrzyknięcia. Umieścić kremową osłonę zabezpieczającą bezpośrednio na skórze.**
USZCZYPNĄĆ	
	
• Trzymać skórę **ściskając ją** aż do zakończenia wstrzyknięcia. • Upewnić się, że widoczne jest okienko.	
• Upewnić się, że automatyczny wstrzykiwacz jest ustawiony prosto w miejscu wstrzyknięcia (pod kątem 90 stopni).	
NACISNĄĆ **i przytrzymać przy skórze** 	
4c	**Mocno docisnąć, aż kremowa osłona zabezpieczająca przestanie się poruszać. Przytrzymać; nie podnosić.**
•	Kremowa osłona zabezpieczająca wsuwa się i odblokowuje jasnoniebieski przycisk uruchamiający

NACISNĄĆ
jasnoniebieski przycisk uruchamiający



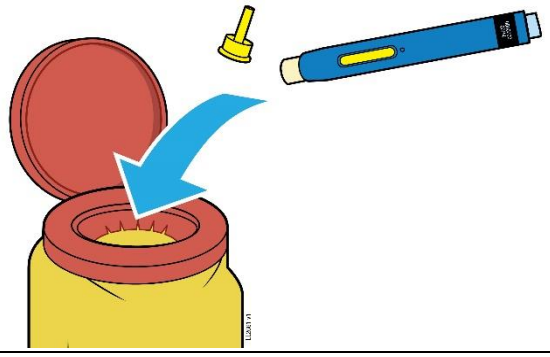
4d	**Nacisnąć mocno jasnoniebieski przycisk uruchamiający, aby rozpocząć wstrzyknięcie.**
•	Można usłyszeć lub poczuć kliknięcie.
•	Okienko zaczyna żółknąć.
•	Można puścić jasnoniebieski przycisk.

OBSERWOWAĆ OKIENKO
weryfikacyjne, aż zmieni kolor na całkowicie żółty



4e	**Kontynuować naciskanie w dół. Gdy okienko stanie się całkowicie żółte, wstrzyknięcie jest zakończone**
•	Wykonanie wstrzyknięcia może zająć do **10** sekund.
•	Można usłyszeć lub poczuć kliknięcie.
•	Zdjąć wstrzykiwacz półautomatyczny ze skóry.
•	Kremowa osłona zabezpieczająca blokuje się wokół igły.

Ważne: Jeżeli okienko nie zmieniło koloru na żółty lub wygląda na to, że lek nadal wypływa, oznacza to, że nie wstrzyknięto pełnej dawki. Natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.

5	**Utylizacja i finalizacja AMGEVITA**
	
Ważne: Nie wyrzucać wstrzykiwacza półautomatycznego do śmieci domowych.	
5a	**Umieścić zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i żółtą nasadkę w pojemniku na ostre przedmioty**
•	**Nie** używać ponownie wstrzykiwacza półautomatycznego
•	**Nie** dotykać kremowej osłony zabezpieczającej
5b	**Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia.**
•	**Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.
•	Jeśli pojawi się krew, przycisnąć wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby nałożyć plaster.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

AMGEVITA 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
adalimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AMGEVITA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AMGEVITA
3. Jak stosować lek AMGEVITA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AMGEVITA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek AMGEVITA i w jakim celu się go stosuje

AMGEVITA zawiera substancję czynną adalimumab, lek, który oddziałuje na układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu.

AMGEVITA przeznaczona jest do leczenia opisanych poniżej chorób zapalnych:
- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- Łuszczycowe zapalenie stawów
- Łuszczyca plackowata
- Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
- Choroba Leśniowskiego-Crohna
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku AMGEVITA, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, AMGEVITA zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek AMGEVITA można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

AMGEVITA spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Zazwyczaj lek AMGEVITA stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku AMGEVITA.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych są chorobami zapalnymi stawów, które po raz pierwszy objawiają się w dzieciństwie.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów od 2. roku życia i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów od 6. roku życia. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. AMGEVITA spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również pojawiać się na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. AMGEVITA jest także stosowana w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek AMGEVITA jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia. AMGEVITA może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Najpierw pacjent może otrzymywać inne leki. W razie braku poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjent otrzyma lek AMGEVITA.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

AMGEVITA jest stosowana w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mogą otrzymać najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjenci otrzymają lek AMGEVITA w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek AMGEVITA jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka zlokalizowanym w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek AMGEVITA działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AMGEVITA

Kiedy nie stosować leku AMGEVITA:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica, posocznica (zakażenie krwi) lub inne zakażenia oportunistyczne (rzadkie zakażenia powiązane z osłabiobym układem immunologicznym) (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA należy omówić poniższe z lekarzem lub farmaceutą:

Reakcje alergiczne

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak: uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku AMGEVITA i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku AMGEVITA może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie albo inne zakażenia oportunistyczne i posocznica, które w rzadkich przypadkach mogą zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak: gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku AMGEVITA.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku AMGEVITA lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do **Karty Przypominającej dla Pacjenta**. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości.
- Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.

- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

Podróż / nawracające zakażenie

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek AMGEVITA może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Wiek powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku AMGEVITA. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku AMGEVITA. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku AMGEVITA. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku AMGEVITA.

Choroba demielinizacyjna

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna, taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje czy można u niego zastosować lek AMGEVITA lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych albo drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki zawierają żywe, ale osłabione postacie chorobotwórczych bakterii lub wirusów, które mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku AMGEVITA. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem AMGEVITA przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Jeśli kobieta otrzymywała lek AMGEVITA w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku AMGEVITA w okresie ciąży, aby mogli zdecydować, czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek AMGEVITA występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy należy przyjmować lek AMGEVITA.

Gorączka, siniaki, krwawienie lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwór

- U pacjentów przyjmujących lek AMGEVITA lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych. Ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu.
- U pacjentów przyjmujących lek AMGEVITA ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab zaobserwowano szczególny, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem AMGEVITA.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.
- Nowotwory złośliwe, inne niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroba autoimmunologiczna

- W rzadkich przypadkach leczenie lekiem AMGEVITA może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta pojawią się takie objawy, jak: uporczywa, niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

W celu ułatwienia identyfikacji tego leku, lekarz lub farmaceuta powinien odnotować nazwę i numer serii w dokumentacji pacjenta. Pacjent także może zanotować te dane na wypadek, gdyby były one potrzebne w przyszłości.

Dzieci i młodzież

- Szczepienia. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku AMGEVITA u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku poniżej 2 lat.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z łuszczycą plackowatą w wieku poniżej 4 lat.

- Nie podawać leku AMGEVITA dzieciom z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat.

AMGEVITA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek AMGEVITA można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku AMGEVITA i leków zawierających substancje anakinra lub abatacept z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku AMGEVITA.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek AMGEVITA należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek AMGEVITA w okresie ciąży, w porównaniu z matkami chorującymi na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku AMGEVITA.
- Lek AMGEVITA może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek AMGEVITA w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku AMGEVITA w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek AMGEVITA może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku AMGEVITA wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi) i zaburzenia widzenia.

AMGEVITA zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,8 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek AMGEVITA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

<u>Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</u>

Lek AMGEVITA wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiową

spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku AMGEVITA nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku AMGEVITA.

Jeśli podczas stosowania leku AMGEVITA w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą plackowatą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą stosuje się dawkę początkową 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Wstrzyknięcia leku AMGEVITA należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych

Zwykle stosowany schemat dawkowania w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych to początkowa dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę), a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie 80 mg) po upływie dwóch tygodni. Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych od 12 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku AMGEVITA to początkowa dawka 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień, rozpoczynając tydzień później. Jeśli u pacjenta występuje niewystarczająca odpowiedź na lek AMGEVITA 40 mg co drugi tydzień, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codzienne stosowanie środków dezynfekujących na dotkniętych obszarach.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowo 80 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg co drugi tydzień. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg po upływie dwóch tygodni i następnie 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg, a następnie 40 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg co tydzień.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w dawce 40 mg nie może być stosowany w dawce 20 mg. Do podania dawki 20 mg dostępna jest ampułko-strzykawka AMGEVITA 20 mg.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg początkowo (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni) następnie 80 mg 2 tygodnie później, potem 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA to początkowo 80 mg, a następnie 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg) po dwóch tygodniach. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 40 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA to początkowo 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg po dwóch tygodniach. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 80 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Zalecane dawkowanie leku AMGEVITA u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku AMGEVITA tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku AMGEVITA można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek AMGEVITA można również stosować jako jedyny lek.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 40 mg nie może być stosowany w dawce 20 mg. Do podania dawki 20 mg dostępna jest *ampułko-strzykawka* AMGEVITA 20 mg.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku AMGEVITA wynosi 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące wstrzykiwania leku AMGEVITA, patrz punkt „Instrukcja użycia".

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AMGEVITA

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku AMGEVITA częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne tego leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku AMGEVITA

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku AMGEVITA, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku AMGEVITA

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku AMGEVITA należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku AMGEVITA.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów reakcji alergicznej lub niewydolności serca należy natychmiast powiadomić lekarza
- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;

- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza
- objawy zakażenia takie, jak: gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych;
- objawy nowotworu skóry, takie jak guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak: utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu.

Bardzo częste (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- bóle brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból mięśniowo-szkieletowy.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (w tym nieżyt żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);
- zakażenia dróg rodnych;
- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;
- migrena;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg);
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi (zawroty głowy);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak;

- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- rak, w tym nowotwór złośliwy układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rak skóry);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia;
- udar;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i skrzep krwi w żyle, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby;
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);

- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)
- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja (przedziurawienie ściany) jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (zagrażająca życiu reakcja z objawami grypopodobymi i wysypką pęcherzową);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);
- zespół toczniopodobny;
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry);
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)
- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych;
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni);
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;

- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zwiększone stężenie bilirubiny (badanie wątroby z krwi).

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)
- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek AMGEVITA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na etykiecie i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Pojedynczy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony leku AMGEVITA można przechowywać w temperaturach do maksymalnie 25°C w czasie do 14 dni. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 14 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek AMGEVITA
- Substancją czynną leku jest adalimumab. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.
- Inne składniki leku to kwas L-mlekowy, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek AMGEVITA i co zawiera opakowanie

Lek AMGEVITA jest klarownym i bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.

Każde opakowanie zawiera 1, 2 lub 3 sztuki wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych jednorazowego użytku SureClick 80 mg.

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Podmiot odpowiedzialny
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Wytwórca
Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlandia

Wytwórca
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0) 9 69 363 363

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

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

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

Latvija
Amgen Switzerland AG Rigas filiale
Tel: +371 257 25888

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

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

Portugal
Amgen Biofarmceutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen Romania SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

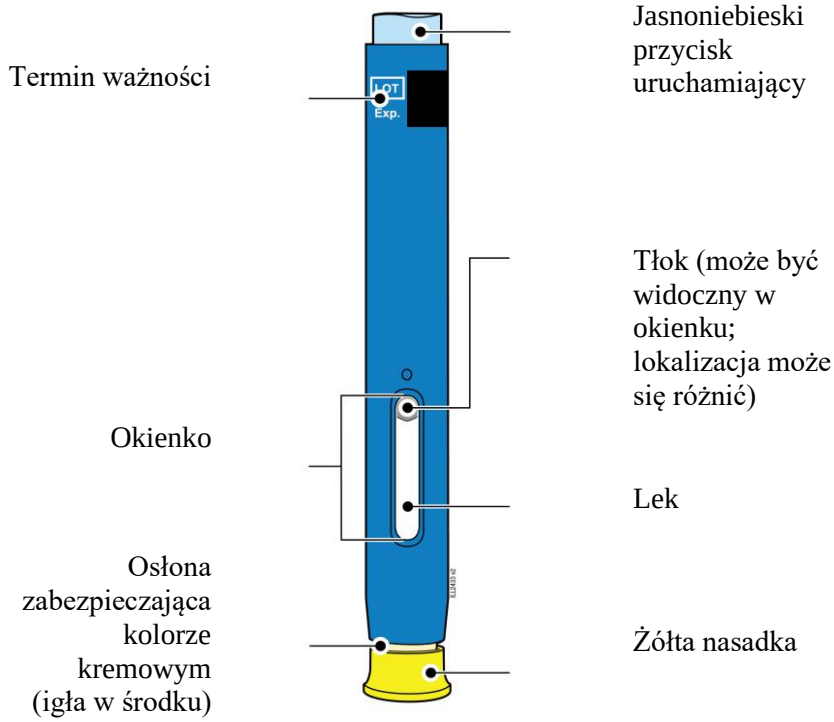
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

INSTRUKCJA UŻYCIA 80 mg/0,8 ml

Zapoznanie się ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym SureClick



80 mg/0,8 ml

1	**Ważne informacje, które należy znać przed wstrzyknięciem produktu AMGEVITA**

Stosowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego AMGEVITA SureClick:

- Ważne jest, aby nie próbować samodzielnie wykonywać zastrzyku, dopóki nie przeczyta się w całości i nie zrozumie niniejszej instrukcji użycia oraz nie otrzyma przeszkolenia od lekarza lub pracownika służby zdrowia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego, jeśli pudełko jest uszkodzone lub naruszona jest plomba.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie.
- **Nie** potrząsać napełnionym wstrzykiwaczem półautomatycznym.
- **Nie** zdejmować żółtej nasadki z wstrzykiwacza półautomatycznego do chwili, gdy pacjent będzie gotowy do wstrzyknięcia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli został zamrożony.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego, jeśli został upuszczony na twardą powierzchnię. Część wstrzykiwacza półautomatycznego może być uszkodzona, nawet jeśli pęknięcia nie widać. Użyć nowego wstrzykiwacza półautomatycznego i skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.

Ważne: Trzymać wstrzykiwacz półautomatyczny i pojemnik na ostre odpady w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

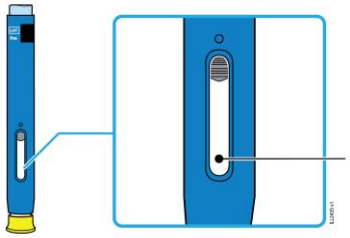
2	**Przygotowanie do wstrzyknięcia produktu AMGEVITA**

2a	**Odczekać 30 minut, aż wstrzykiwacz półautomatyczny osiągnie temperaturę pokojową.**

CZEKAĆ
30
minut

- Wyjąć taką liczbę wstrzykiwaczy półautomatycznych, jaka jest potrzebna do wykonania wstrzyknięcia, a wszelkie niewykorzystane wstrzykiwacze włożyć z powrotem do lodówki.
- Poczekać, aż wstrzykiwacz półautomatyczny ogrzeje się naturalnie.
- **Nie** podgrzewać gorącą wodą, kuchenką mikrofalową ani bezpośrednim światłem słonecznym.
- **Nie** potrząsać w żadnym momencie wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym.
- **Nie** wkładać wstrzykiwacza półautomatycznego z powrotem do lodówki po osiągnięciu przez niego temperatury pokojowej
- Stosowanie wstrzykiwacza półautomatycznego w temperaturze pokojowej pozwala na wygodniejsze wykonanie wstrzyknięcia**.**

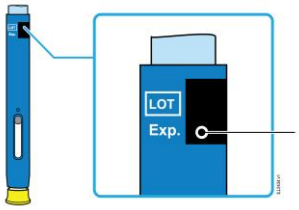
2b	**Sprawdzić lek. Powinien być przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego.**



Lek

- Widoczne pęcherzyki powietrza są dopuszczalne.
- **Nie** stosować, jeśli lek jest mętny, odbarwiony lub zawiera płatki.

2c	**Sprawdzić datę ważności (EXP.) i upewnić się, czy wstrzykiwacz półautomatyczny nie jest uszkodzony.**



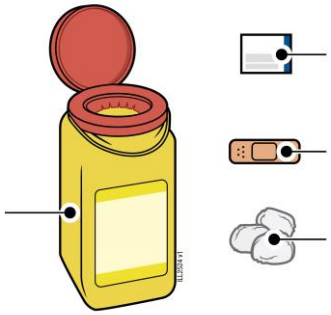
Termin ważności

- **Nie** używać, jeśli minął termin ważności.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli:
  - Brakuje żółtej nasadki lub jest ona luźna.
  - Posiada pęknięcia lub połamane części.
  - Został upuszczony na twardą powierzchnię.
- Upewnić się, że we wstrzykiwaczu znajduje się odpowiedni lek i dawka.

Ważne: Jeśli lek jest mętny, odbarwiony lub zawiera płatki, skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.

3	**Przygotowanie do wstrzyknięcia**
3a	**Zebrać i umieścić elementy przeznaczone do wstrzyknięcia na czystej, dobrze oświetlonej powierzchni.**

Pojemnik na ostre przedmioty



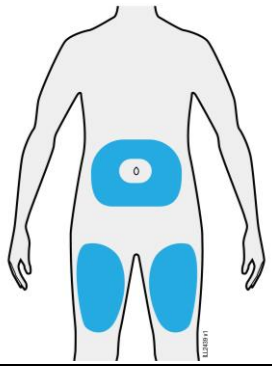
Gazik z alkoholem

Plaster

Wacik lub gazik

- Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony AMGEVITA (temperatura pokojowa)
- Pojemnik na ostre przedmioty
- Gazik z alkoholem
- Plaster
- Wacik lub gazik

3b	**Wstrzyknąć w jedno z tych miejsc.**



- Wstrzyknąć w udo lub brzuch (z wyjątkiem rejonu 5 cm wokół pępka).
- Wybrać inne miejsce dla każdego wstrzyknięcia
- Dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.
- Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
- Pozwolić skórze wyschnąć.
- **Nie** dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

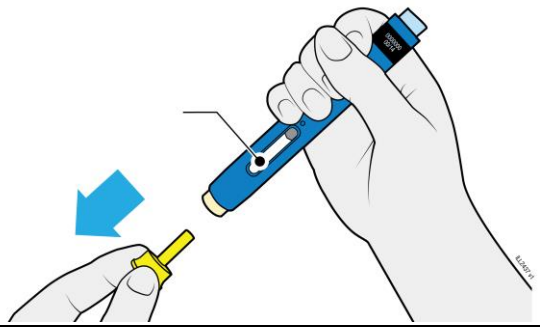
Ważne: Unikać obszarów z bliznami, rozstępami lub miejsc, w których skóra jest delikatna, zasiniona, czerwona lub stwardniała.

4	**Wstrzykiwanie produktu AMGEVITA**

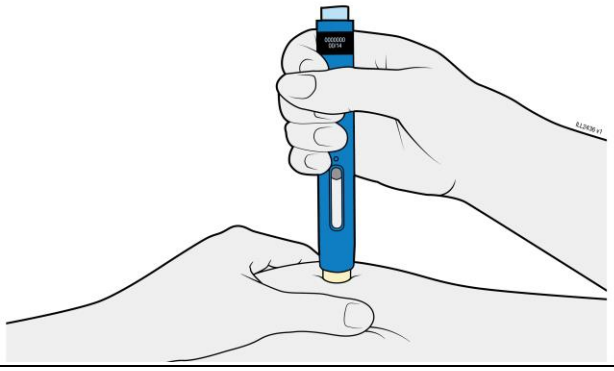
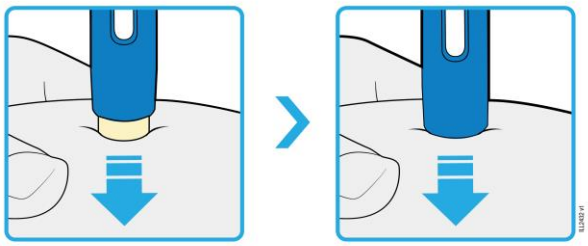
Ważne: Zdjąć żółtą nasadkę dopiero wtedy, gdy można wykonać wstrzyknięcie od razu (w ciągu 5 minut), ponieważ lek może wyschnąć.

4a	**Trzymać wstrzykiwacz półautomatyczny tak, aby było widoczne okienko. Zdjąć prosto żółtą nasadkę.** **Być może będziesz trzeba mocno pociągnąć.**

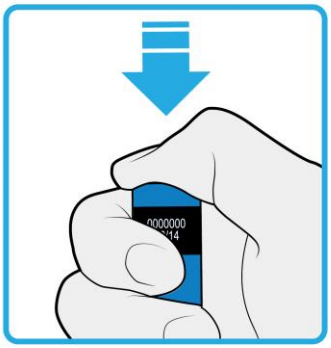
Okienko powinno być widoczne



- **Nie** skręcać, zginać ani poruszać żółtą nasadką w celu jej zdjęcia.
- **Nigdy** nie zakładać ponownie osłonki igły. Może to spowodować uszkodzenie igły.
- **Nie** wkładać palca do kremowej osłony zabezpieczającej.
- Pojawienie się kropli leku na końcu igły lub kremowej osłonce jest zjawiskiem normalnym.

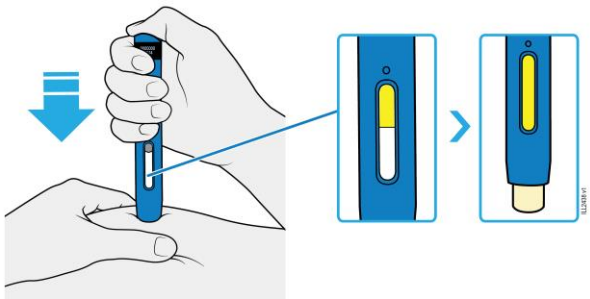
4b	**Uszczypnąć skórę, aby utworzyć twardą powierzchnię w miejscu wstrzyknięcia. Umieścić kremową osłonę zabezpieczającą bezpośrednio na skórze.**
USZCZYPNĄĆ	
	
• Trzymać skórę **ściskając ją** aż do zakończenia wstrzyknięcia. • Upewnić się, że widoczne jest okienko.	
• Upewnić się, że automatyczny wstrzykiwacz jest ustawiony prosto w miejscu wstrzyknięcia (pod kątem 90 stopni).	
NACISNĄĆ **i przytrzymać przy skórze** 	
4c	**Mocno docisnąć, aż kremowa osłona zabezpieczająca przestanie się poruszać. Przytrzymać; nie podnosić.**
•	Kremowa osłona zabezpieczająca wsuwa się i odblokowuje jasnoniebieski przycisk uruchamiający

NACISNĄĆ
jasnoniebieski przycisk uruchamiający



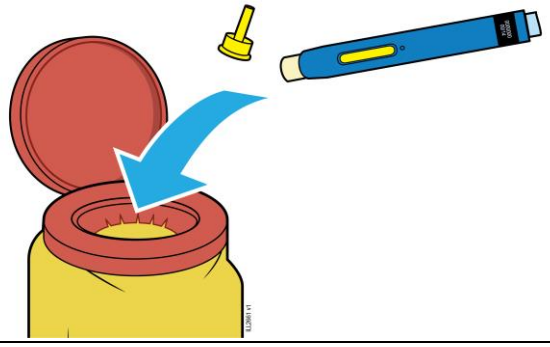
4d	**Nacisnąć mocno jasnoniebieski przycisk uruchamiający, aby rozpocząć wstrzyknięcie.**
•	Można usłyszeć lub poczuć kliknięcie.
•	Okienko zaczyna żółknąć.
•	Można puścić jasnoniebieski przycisk.

OBSERWOWAĆ OKIENKO
weryfikacyjne, aż zmieni kolor na całkowicie żółty



4e	**Kontynuować naciskanie w dół. Gdy okienko stanie się całkowicie żółte, wstrzyknięcie jest zakończone**
•	Wykonanie wstrzyknięcia może zająć do **15** sekund.
•	Można usłyszeć lub poczuć kliknięcie.
•	Zdjąć wstrzykiwacz półautomatyczny ze skóry.
•	Kremowa osłona zabezpieczająca blokuje się wokół igły.

Ważne: Jeżeli okienko nie zmieniło koloru na żółty lub wygląda na to, że lek nadal wypływa, oznacza to, że nie wstrzyknięto pełnej dawki. Natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.

5	**Utylizacja i finalizacja AMGEVITA**
	
Ważne: Nie wyrzucać wstrzykiwacza półautomatycznego do śmieci domowych.	
5a	**Umieścić zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i żółtą nasadkę w pojemniku na ostre przedmioty**
•	**Nie** używać ponownie wstrzykiwacza półautomatycznego
•	**Nie** dotykać kremowej osłony zabezpieczającej
5b	**Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia.**
•	**Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.
•	Jeśli pojawi się krew, przycisnąć wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby nałożyć plaster.