ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 20,0 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Imraldi 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, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

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

Wykazano, że adalimumab stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Imraldi 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 leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt Imraldi można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Adalimumabu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Produkt Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 (NLPZ) lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Imraldi jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

Wykazano, że adalimumab 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 Imraldi 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 Imraldi 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 fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)

Produkt Imraldi 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 punkty 5.1 i 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 i młodzieży

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

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

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

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Imraldi 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 Imraldi należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem Imraldi można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) 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 Imraldi 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawki adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

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.

Przerwanie podawania leku

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

Z dostępnych danych wynika, że wznowienie podawania adalimumabu, po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej spowodowało 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 dawki należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu Imraldi 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 co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień, można następnie zmniejszyć dawkę do 40 mg co drugi tydzień.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Zalecany schemat dawkowania produktu Imraldi 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 (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Imraldi można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Imraldi 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 Imraldi 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Imraldi 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 (jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg w 2. tygodniu (jako 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 Imraldi, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Imraldi. Doświadczenie związane z 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 Imraldi 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg co tydzień lub 80 mg produktu Imraldi 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 Imraldi w schemacie leczenia indukcyjnego dla dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu (jako 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.

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

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

Zapalenie błony naczyniowej oka

Zalecana dawka produktu Imraldi 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 produktem Imraldi jest ograniczone. Leczenie produktem Imraldi można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Imraldi, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

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

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

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

Dzieci i młodzież

Produkt Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza jest dostępny tylko jako dawka 40 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie produktu Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza dzieciom i młodzieży wymagającym mniej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne postaci oferujące taką możliwość.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

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

Tabela 1. Dawka produktu Imraldi 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 wskazują, 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 Imraldi dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku od 6 lat w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 2). Produkt Imraldi podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka produktu Imraldi 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.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

Tabela 3. Dawka produktu Imraldi u dzieci i młodzieży 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 Imraldi, 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 dzieci 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 adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie adalimumabu u tych pacjentów ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Imraldi 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 Imraldi w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawki do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Imraldi można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Imraldi 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 Imraldi.

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

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

Tabela 4. Dawka produktu Imraldi 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
≥ 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 Imraldi 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 Imraldi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 5 Dawka produktu Imraldi 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 jedne 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 Imraldi, 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 Imraldi u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Imraldi może być dostępny w innych dawkach 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.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

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

W zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu adalimumabem bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

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

Masa ciała 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 Imraldi, 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 adalimumabu u dzieci w wieku <6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie adalimumabu 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 Imraldi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Ampułko-strzykawka i wstrzykiwacz 40 mg są przeznaczone dla pacjentów do podawania pełnej dawki 40 mg.

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

Identyfikacja produktu

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

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

Leczenia produktem Imraldi nie wolno 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 oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Imraldi (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne).*

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Imraldi 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 Imraldi należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Imraldi u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano poważne 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 poważnych 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 Imraldi 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 Imraldi (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 Imraldi, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Imraldi, 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 Imraldi 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 poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Imraldi. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

<u>Reaktywacja zapalenia wątroby typu B</u>

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 Imraldi, 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 Imraldi, 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 Imraldi 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 Imraldi u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Imraldi, 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 Imraldi 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. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Imraldi 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 do pacjentów 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 dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelita. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i adalimumabu. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Imraldi (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 adalimumabu 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 Imraldi. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku 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, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów 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) lub 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 Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumabem przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. 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.

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 Imraldi u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Imraldi jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Imraldi u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

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

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania 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 adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu 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 Imraldi 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 poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż (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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol
Produkt leczniczy zawiera 20 mg sorbitolu w każdej ampułko-strzykawce/każdym wstrzykiwaczu. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Imraldi 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 przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Imraldi.

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 nie leczonych 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 ograniczenia metodologiczne 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. Adalimumab 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 wyniku tego adalimumab może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak nieklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Imraldi może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu produktu Imraldi wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. 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 6089 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.

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak adalimumab, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. 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 „Klasyfikacja układów i narządów” oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 7
Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	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),

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		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
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),

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		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
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,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B[1)], autoimmunologiczne zapalenie wątroby[1)]
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby[1)]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (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 do 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 pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjentorok 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 poważnych zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych i dzieci, 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 pediatrycznych 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), gdzie 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, gdzie 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 ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjento-lat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego adalimumabu u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie narażenie wynosiło 58,4 pacjento-lat.

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych adalimumabu 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, ropne zapalenie 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 1000 pacjento-lat u 5291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjento-lat u 3444 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 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6427 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 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjento-lat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu 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 1000 pacjento-lat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach 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 3441 leczonych adalimumabem, we wszystkich badaniach 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 lub 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, gdzie 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, gdzie 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 wyjściowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą), gdzie 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 począwszy od 1. tygodnia 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 pacjentów leczonych produktem porównywanym, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy normy wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów leczonych produktem porównywanym.

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 (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (N = 31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień (N = 32), podawanych po dawkach

indukcyjnych zależnych od masy ciała wynoszących 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N = 63) lub po dawkach indukcyjnych 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (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 przejściowe 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, takich jak zapalenie wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach 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 do stosowania 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 zalecana dawka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Imraldi jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne 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 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 3000 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 byli 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 adalimumab 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 byli w wieku ≥ 18 lat i 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 nie otrzymującej 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/MTX 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	-	-	-	-	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	-	-	-	-	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	-	-	-	-	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
**p < 0,01, adalimumab w porównaniu z placebo
- nie dotyczy

W badaniach I-IV w RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i obrzękniętych 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 do grupy otrzymującej 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 do grupy otrzymującej 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

[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
[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
[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%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 < 2,6] w porównaniu do 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 idzie o 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 zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score - TSS) i jej składnikach, 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 oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniano 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

[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
[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
[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 do stosowania 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 wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do 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 stanu czynnościowego 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 stanu czynnościowego 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 nie odpowiadających 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 do 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

[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 SF36, 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

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Imraldi 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 produktem Imraldi w fazie otwartej badania.

Badanie nr-axSpA I

W badaniu nr-axSpA I, produkt 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%) z tych 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 (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%***
Częściowa remisja ASAS	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] Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of Spondyloarthritis International Society)
[b] BASDAI = wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

[c] ASDAS = skala aktywności w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] średnia zmiana w porównaniu do wartości początkowej
[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

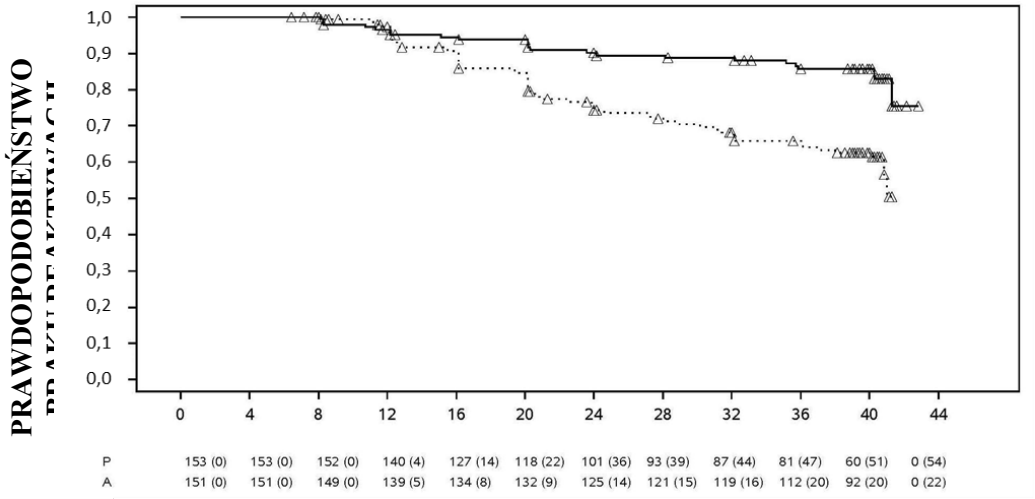
Zależną od stanu zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano stosując kwestionariusze HAQ-S (ang. Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies – kwestionariusz oceny zdrowia w spondyloartropatiach) i SF-36. W porównaniu do placebo, stosowanie adalimumabu dało istotnie większą poprawę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

<u>Badanie nr-axSpA II</u>

Sześćset siedemdziesiąt 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 produkt 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 produktem adalimumab 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 produkt 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 produkt 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 produktem adalimumab, z czego 37 (56,9%) ponownie osiągnęło remisję (ASDAS <1,3) po 12 tygodniach wznowienia leczenia otwartego.

W 68. tygodniu pacjenci otrzymujący kontynuację leczenia produktem adalimumab wykazali istotną statystycznie większą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA w porównaniu do pacjentów przydzielonych 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 wyjściowa definiowana jako wartość wyjściowa 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 produktem adalimumab 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%***	-	-
ACR 50				
12. tydzień	4%	36%***	2%	25%***
24. tydzień	6%	39%***	-	-
ACR 70				
12. tydzień	1%	20%***	0%	14%*
24. tydzień	1%	23%***	-	-

*** - $p < 0,001$ dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo
* - $p < 0,05$ dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo
- 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 rtg 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 zmodyfikowaną całkowitą skalę Sharpa (ang. modified Total Sharp Score – 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 wyjściowej mTSS (średnia ± SD), która wynosiła 0,8 ± 2,5 w grupie otrzymującej placebo (w 24. tygodniu) w porównaniu do 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 wyjściowej 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 stanu czynnościowego, ocenianą przy pomocy HAQ oraz „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w porównaniu do placebo. Poprawa stanu czynnościowego 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 stosowania adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze 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 1212 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 wyjściowej) 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 wyjściowa wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa 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 wyjściowa 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 wyjściowej (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 do placebo

Tabela 17
Badanie I w łuszczycy (CHAMPION) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX 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 do placebo
[b] $p < 0,001$ adalimumab w porównaniu do metotreksatu
[c] $p < 0,01$ adalimumab w porównaniu do placebo
[d] $p < 0,05$ adalimumab w porównaniu do metotreksatu

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 do 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, $p < 0,001$, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie" (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną odpowiedź 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).

U łącznie 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 do placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF 36 była również istotna w porównaniu do 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 podania 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 do pacjentów, 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 następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie adalimumabem w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis 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 Otwarte
	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 ≥ poprawa 2. stopnia (%)	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 w porównaniu do 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., a w 2.tygodniu 80 mg 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 (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 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., a w 2 tygodniu 80 mg i 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 we wszystkich populacjach otrzymujących 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 do stanu początkowego). 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 do 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**
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 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 do pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, wystąpiło nasilenie ropni (odpowiednio 23,0% vs 11,4%) i drożnych przetok (odpowiednio 30,0% vs 13,9%).

W porównaniu do 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 do pacjentów, 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 wynosił 65,1%. Dłuższe leczenie adalimumabem 40 mg raz na tydzień przez 96 tygodni nie wykazało nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia adalimumabem w 12. tygodniu w badaniach HS-I i HS-II, odsetek HiSCR 12 tygodni po powtórnym wprowadzeniu adalimumabu 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 1500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanymdo 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 nie leczonych 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 do 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 do 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 do placebo, porównanie parami odsetków
** $p < 0,02$ dla adalimumabu w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków
[a] Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

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 do 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).

Stu siedemnastu z dwustu siedemdziesięciu sześciu 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 do placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChL-C w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Bezpieczeństwo i skuteczność wielokrotnych dawek adalimumabu oceniano u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo 6 do 12 punktów z kryterium 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 do pacjentów otrzymujących 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 do wartości wyjściowej, 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 proporcji parami
** p < 0,001 dla adalimumabu vs. placebo porównanie proporcji parami
[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 we WZJG było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu do pacjentów uprzednio nieleczonych 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 we WZJG mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długookresowym 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 we WZJG w ramieniu terapii adalimumabem obserwowano niższe współczynniki hospitalizacji z wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu do ramienia otrzymującego placebo. Liczba hospitalizacji z wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjentorok *vs.* 0,26 na pacjentorok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjentorok *vs.* 0,22 na pacjentorok.

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, HZ) 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 kontynuacyjnego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni. Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki adalimumab nie był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz

Tabela 24). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do 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	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.

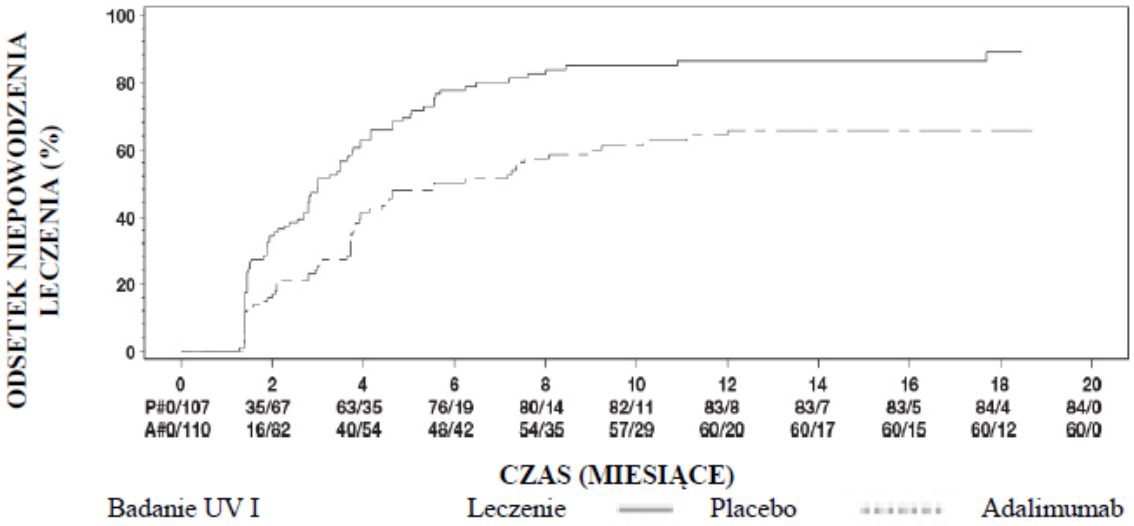
[a] HR - współczynnik ryzyka (*ang.* hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem

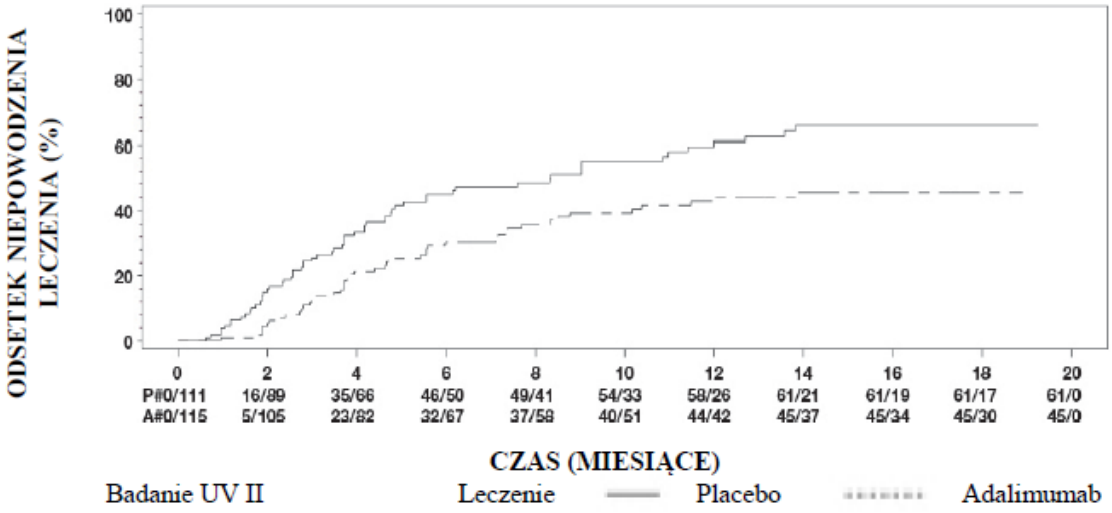
[b] wartość *P* dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank

[c] NE = nieoznaczalne (*ang.* not estimable). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

Rysunek 2

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

W czasie leczenia adalimumabem mogą pojawić się przeciwciała przeciw adalimumabowi. 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 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 (OL LI, ang. open-label lead in) 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 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (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
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 przedłużeniem badania.

Tabela 26
Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS

Grupa / **Faza**	**MTX**		**Bez MTX**	
OL LI 16 tydzień				
Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Wyniki skuteczności				
Podwójnie ślepa próba 32 tydzień	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 zareagowali 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 OLE (ang. open label extension) 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 reakcja 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 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, odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR wynosiła odpowiednio 93,5% i 90,0%, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych. 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 zareagowali 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 otwartej będącej przedłużeniem badania 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 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 ślepej próby nastąpiła faza badania prowadzona metodą otwartej próby (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 badania prowadzonej metodą otwartej próby do tygodnia 156 dla 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 według 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) [ocena PGA (ang. Physician's Global Assessment) ≥ 4 lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi lub 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
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 w porównaniu do MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg 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 kolejnych 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzednim okresie podwójnie ślepej próby: 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 reagować 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 masy ciała do jednego z dwóch schematów podawania dawek podtrzymujących: „Małej dawki” lub „Standardowej dawki”, co przedstawiono w Tabeli 28.

Tabela 28
Schemat dawkowania 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 była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Współczynniki 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. Współczynniki 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	**Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień**	**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	**N = 33**	**N = 38**	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie przyjmowania leków	**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 długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. 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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu lub w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg (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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg (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 (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg (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 (maksymalnie 160 mg) lub 0,6 mg/kg (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 (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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próbywynoszącej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowychw 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 (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) oraz maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg) (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 klinicznau odpowiadających naleczenie wg PMSw 8. tygodniu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMSw 8. tygodniu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Wygojenie błony śluzoweju odpowiadających na leczenie wg PMSw 8. tygodniu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisja klinicznau pozostających w remisjiwg PMS w 8. tygodniu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisja bez stosowania kortykosteroidówu odpowiadających naleczenie wg PMSw 8. tygodniu[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[a] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.
[b] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień.
[c] U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy w czasie włączenia dobadania.
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 odpowiedźkliniczna według pediatrycznego współczynnika aktywności wrzodziejącego jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (zdefiniowana jako zmniejszenie ocenywg 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 klinicznawg PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. tydzień	
	Adalimumab[d] Maksymalnie 40 mgco drugi tydzień N = 31	**Adalimumab[e] Maksymalnie 40 mgco tydzień** N = 31
Remisja kliniczna wg PUCAIu pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w8. tygodniu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentówwykazujących odpowiedźw PMS w 8. tygodniu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg (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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próbywynoszącej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[d] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.
[e] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień. Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie40 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) co tydzień, zaobserwowano znaczące klinicznie zwiększenie (poprawę) szybkości wzrostu oraz wskaźnika masy ciała (BMI) w stosunku do wartościwyjściowej.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

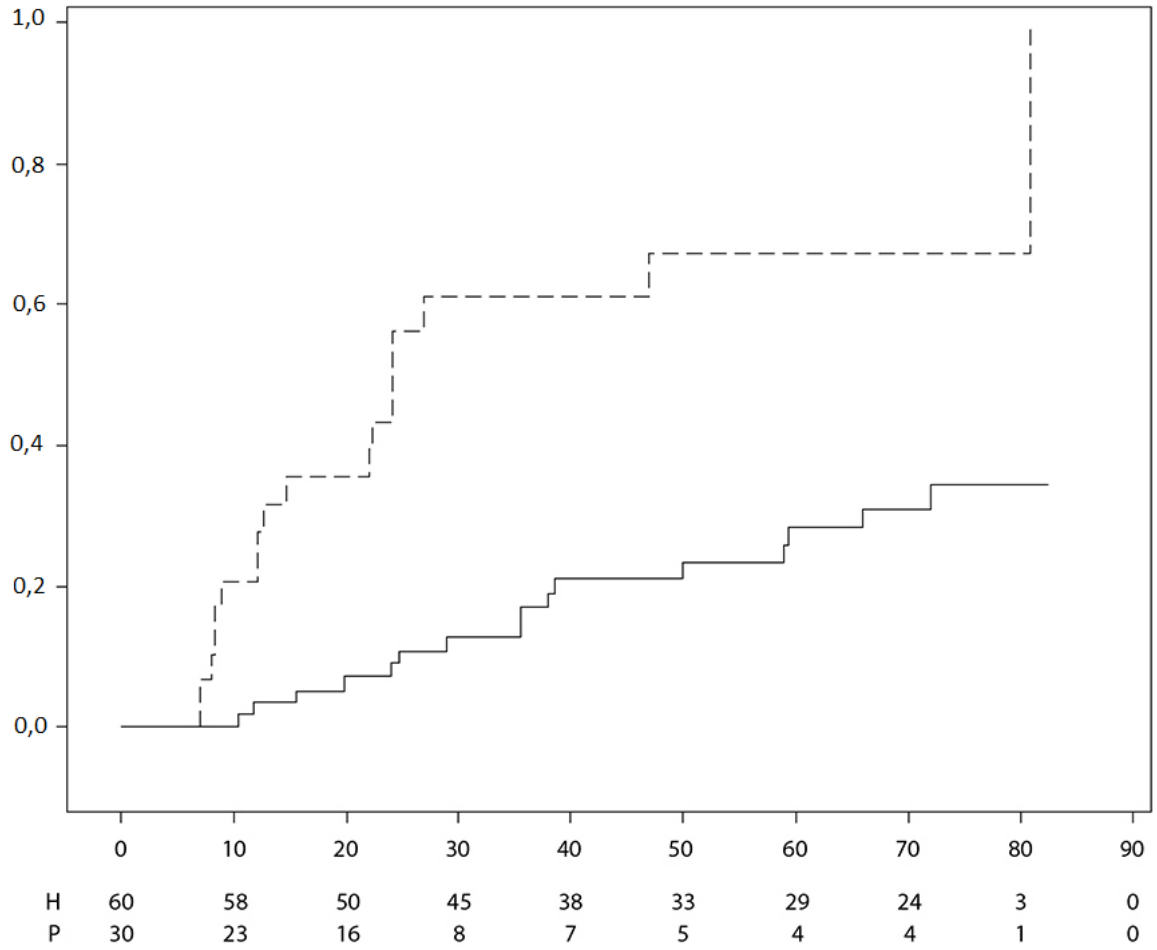
Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do <18 lat z aktywnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było 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, częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie stosowania 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 oznaczyć, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych pacjentów. 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 oceniające 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 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 wielostawowym MIZS 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 pediatrycznym 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 concentration*) 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 łącznie wynosiło 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.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po podaniu dawki nasycającej 80 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, a następnie 40 mg produktu adalimumab w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące około 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, a następnie 80 mg produktu adalimumab w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenie minimalne adalimumabu w

surowicy wynoszące około 12 µg/ml. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg produktu adalimumab co drugi tydzień w stanie stacjonarnym obserwowano średnie stężenia minimalne wynoszące około 7 µg/ml.

U pacjentów pediatrycznych 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 (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 (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 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 1. tygodnia, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka określano stosując modelowanie populacyjne i symulację w oparciu o farmakokinetykę w innych 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). Nie ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku nieobecności metotreksatu, dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Farmakokinetyczne i farmakokinetyczno/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja populacji przewidywały porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C i WZJG).

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).

Eliminacja

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu adalimumabu 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, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają 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

Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Sorbitol
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

42 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Pojedynczą ampułko-strzykawkę lub pojedynczy wstrzykiwacz Imraldi można przechowywać w temperaturze maksymalnie do 25 °C przez okres do 28 dni. Strzykawkę lub wstrzykiwacz należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 28 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
0,8 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szkło typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, sztywną osłonką, gumowym tłokiem (chlorobutyl), trzonem tłoka, korpusem samoosłaniającym i kołnierzem na palce do stosowania przez pacjenta.

Opakowanie zawierające:
- 1 ampułko-strzykawkę i 2 gaziki nasączone alkoholem
- 2 ampułko-strzykawki, każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem
- 4 ampułko-strzykawki, każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem
- 6 ampułko-strzykawek, każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
0,8 ml roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawierającym ampułko-strzykawkę, do jednorazowego użytku do stosowania przez pacjenta. Strzykawka znajdująca się w środku wstrzykiwacza wykonana jest ze szkła typu I z igłą ze stali nierdzewnej, sztywną osłonką, gumowym tłokiem (chlorobutyl).

Opakowania zawierające:
- 1 wstrzykiwacz i 2 gaziki nasączone alkoholem
- 2 wstrzykiwacze, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem
- 4 wstrzykiwacze, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem
- 6 wstrzykiwaczy, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 sierpnia 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 kwietnia 2022

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

Imraldi 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 20,0 mg sorbitolu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).
Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Imraldi 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 leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt Imraldi można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Adalimumabu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Produkt Imraldi 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).

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt Imraldi 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 fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS) u młodzieży

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

punkty 5.1 i 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Imraldi 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 u dzieci i młodzieży

Produkt Imraldi 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 u dzieci i młodzieży

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

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

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

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

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

Tabela 1. Dawka produktu Imraldi 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 wskazują, 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 Imraldi dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku od 6 lat w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 2). Produkt Imraldi podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka produktu Imraldi 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.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

Tabela 3. Dawka produktu Imraldi u dzieci i młodzieży 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 Imraldi, 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 dzieci 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 adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS.

Dawkowanie adalimumabu u tych pacjentów ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Imraldi 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 Imraldi w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawki do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Imraldi można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Imraldi 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 Imraldi.

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

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

Tabela 4. Dawka produktu Imraldi 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
≥ 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 Imraldi 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 Imraldi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 5 Dawka produktu Imraldi 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 jedne 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 Imraldi, 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 Imraldi u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Imraldi może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

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

W zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu adalimumabem bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

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

Masa ciała 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 Imraldi, 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 adalimumabu u dzieci w wieku <6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie adalimumabu 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).

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

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

Sposób podawania

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

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 40 mg i ampułko-strzykawka 40 mg są również dostępne dla pacjentów do podawania pełnej dawki 40 mg.

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

Identyfikacja produktu

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

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

Leczenia produktem Imraldi nie wolno 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 oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Imraldi (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne).*

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Imraldi 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 Imraldi należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Imraldi u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano poważne 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 poważnych 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 Imraldi 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 Imraldi (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 Imraldi, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Imraldi, 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 Imraldi 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 poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Imraldi. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

<u>Reaktywacja zapalenia wątroby typu B</u>

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 Imraldi, 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 Imraldi, 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 Imraldi 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 Imraldi u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Imraldi, 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 Imraldi 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. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Imraldi 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 do pacjentów 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 dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelita. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i adalimumabu. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Imraldi (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 adalimumabu 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 Imraldi. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku 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, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów 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) lub 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.

<u>Reakcje hematologiczne</u>

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 Imraldi 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 Imraldi u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

<u>Szczepienia</u>

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 adalimumabem przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. 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.

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 Imraldi u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Imraldi jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Imraldi u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

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

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania 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 adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu 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 Imraldi 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 poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż (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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol
Produkt leczniczy zawiera 20 mg sorbitolu w każdej fiolce. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Imraldi 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 przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Imraldi.

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 nie leczonych 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 ograniczenia metodologiczne 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. Adalimumab 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 wyniku tego adalimumab może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak nieklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Imraldi może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu produktu Imraldi wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. 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 6089 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.

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak adalimumab, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. 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 „Klasyfikacja układów i narządów” oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 7
Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	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),

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		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
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

Klasyfikacja układów i narządów	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)]
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,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		reaktywacja zapalenia wątroby typu B[1)], autoimmunologiczne zapalenie wątroby[1)]
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby[1)]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (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 do 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 pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjentorok 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 poważnych zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych i dzieci, 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 pediatrycznych 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), gdzie 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, gdzie 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 ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjento-lat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego adalimumabu u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie narażenie wynosiło 58,4 pacjento-lat.

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych adalimumabu 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, ropne zapalenie 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 1000 pacjento-lat u 5291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjento-lat u 3444 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 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6427 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 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjento-lat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu 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 1000 pacjento-lat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach 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 3441 leczonych adalimumabem, we wszystkich badaniach 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 lub 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, gdzie 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, gdzie 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 wyjściowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą), gdzie 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 począwszy od 1. tygodnia 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 pacjentów leczonych produktem porównywanym, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy normy wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów leczonych produktem porównywanym.

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 (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (N = 31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień (N = 32), podawanych po dawkach indukcyjnych zależnych od masy ciała wynoszących 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N = 63) lub po dawkach indukcyjnych

2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (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 przejściowe 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, takich jak zapalenie wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach 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 do stosowania 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 zalecana dawka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Imraldi jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne 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 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

Dorosli z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS)

W badaniach klinicznych adalimumab oceniono u ponad 3000 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 byli 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 adalimumab 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 byli w wieku ≥ 18 lat i 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 nie otrzymującej 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/MTX 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	-	-	-	-	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	-	-	-	-	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	-	-	-	-	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
**p < 0,01, adalimumab w porównaniu z placebo
- nie dotyczy

W badaniach I-IV w RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i obrzękniętych 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 do grupy otrzymującej 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 do grupy otrzymującej 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

[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
[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
[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%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 < 2,6] w porównaniu do 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 idzie o 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 zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score - TSS) i jej składnikach, 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 oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniano 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

[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
[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
[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 do stosowania 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 wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do 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 stanu czynnościowego 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 stanu czynnościowego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) [zmienione chorobowo ≥ 10% powierzchni ciała oraz PASI ≥ 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 stosowania adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze 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 1212 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 wyjściowej) 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 wyjściowa wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa ocena PGA 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 wyjściowa 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 wyjściowej (patrz Tabele 12 i 13).

Tabela 12
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 do placebo

Tabela 13
Badanie I w łuszczycy (CHAMPION) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX 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 do placebo
[b] $p < 0,001$ adalimumab w porównaniu do metotreksatu
[c] $p < 0,01$ adalimumab w porównaniu do placebo
[d] $p < 0,05$ adalimumab w porównaniu do metotreksatu

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 do 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, $p < 0,001$, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie" (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną odpowiedź 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).

U łącznie 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 do placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF 36 była również istotna w porównaniu do 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 podania 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 do pacjentów, 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 następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie adalimumabem w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis 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 14). 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 14
Badanie IV w łuszczycy – wyniki skuteczności w 16., 26. i 52. tygodniu

Punkt końcowy	16. tydzień Kontrolowane placebo		26. tydzień Kontrolowane placebo		52. tydzień Otwarte
	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 ≥ poprawa 2. stopnia (%)	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 w porównaniu do 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., a w 2.tygodniu 80 mg 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 (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 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., a w 2 tygodniu 80 mg i 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 we wszystkich populacjach otrzymujących 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 do stanu początkowego). 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 do 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 15). U pacjentów leczonych adalimumabem ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

Tabela 15
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**
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 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 do pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, wystąpiło nasilenie ropni (odpowiednio 23,0% vs 11,4%) i drożnych przetok (odpowiednio 30,0% vs 13,9%).

W porównaniu do 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 do pacjentów, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień lub u których leczenia zaprzestano (patrz Tabela 16).

Tabela 16
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 wynosił 65,1%. Dłuższe leczenie adalimumabem 40 mg raz na tydzień przez 96 tygodni nie wykazało nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanymdo 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 nie leczonych 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 17.

Tabela 17
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 do 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 18. 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 do placebo.

Tabela 18
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 do placebo, porównanie parami odsetków
** $p < 0,02$ dla adalimumabu w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków
[a] Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

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 do 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).

Stu siedemnastu z dwustu siedemdziesięciu sześciu 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 do placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChL-C w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych

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, HZ) 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 kontynuacyjnego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni. Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki adalimumab nie był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 19). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz Rycina 1).

Tabela 19
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	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

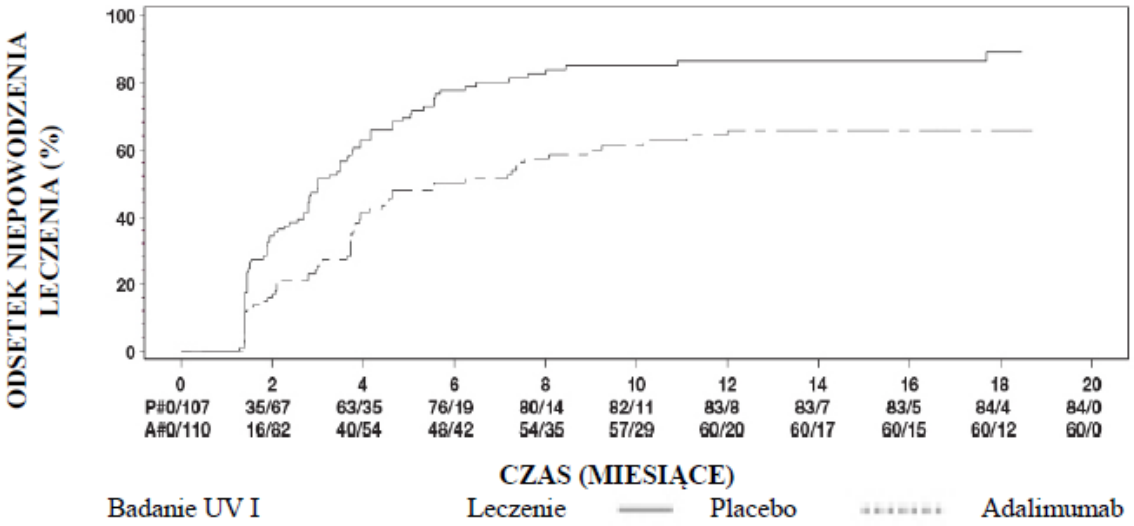
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.

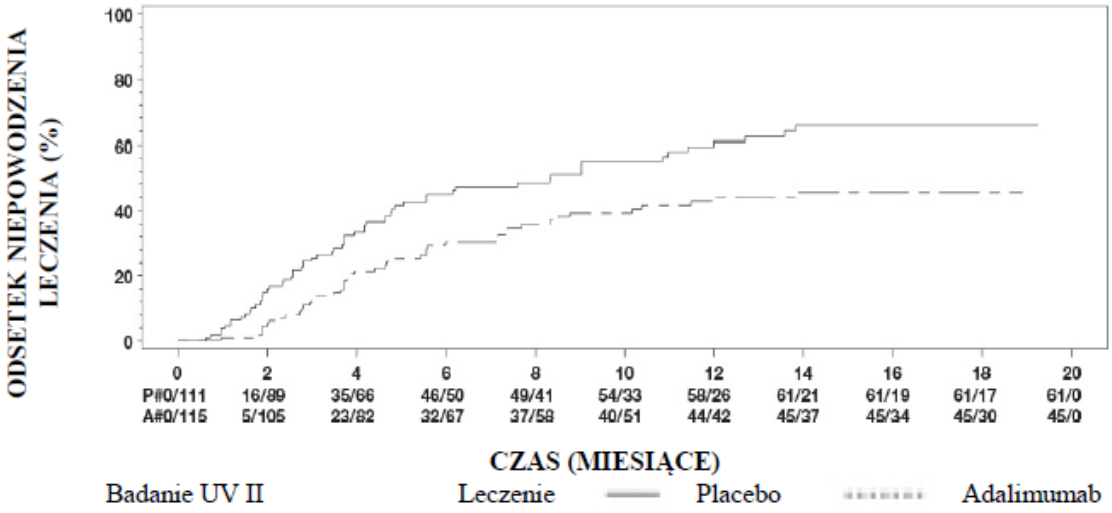
[a] HR - współczynnik ryzyka (*ang.* hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem

[b] wartość *P* dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank

[c] NE = nieoznaczalne (*ang.* not estimable). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

Rysunek 1
Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub 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 do 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

W czasie leczenia adalimumabem mogą pojawić się przeciwciała przeciw adalimumabowi. 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 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 (OL LI, ang. open-label lead in) 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 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (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 20.

Tabela 20
Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI

Grupa wiekowa	Wyjściowa liczba pacjentów N (%)	Dawka minimalna, mediana dawki i
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 przedłużeniem badania.

Tabela 21
Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS

Grupa **Faza**	**MTX**		**Bez MTX**	
OL LI 16 tydzień				
Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Wyniki skuteczności				
Podwójnie ślepa próba 32 tydzień	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 zareagowali 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 OLE (ang. open label extension) 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 reakcja 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 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, odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR wynosiła odpowiednio 93,5% i 90,0%, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych. 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 zareagowali 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 otwartej będącej przedłużeniem badania 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 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 ślepej próby nastąpiła faza badania prowadzona metodą otwartej próby (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 badania prowadzonej metodą otwartej próby do tygodnia 156 dla 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 według 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) [ocena PGA (ang. Physician's Global Assessment) ≥ 4 lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi lub 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 22
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
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 w porównaniu do MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg 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 kolejnych 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzednim okresie podwójnie ślepej próby: 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 reagować 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 masy ciała do jednego z dwóch schematów podawania dawek podtrzymujących: „Małej dawki” lub „Standardowej dawki”, co przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23
Schemat dawkowania 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 była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Współczynniki remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w Tabeli 24. Współczynniki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w Tabeli 25.

Tabela 24
Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży
Remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień	**Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień**	**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 25
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	**N = 33**	**N = 38**	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie przyjmowania leków	**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 długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. 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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu lub w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg (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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg (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 (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg (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 (maksymalnie 160 mg) lub 0,6 mg/kg (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 26.

Tabela 26
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 (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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próbywynoszącej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowychw 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 (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) oraz maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg) (Tabela 27).

Tabela 27

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 klinicznau odpowiadających naleczenie wg PMSw 8. tygodniu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMSw 8. tygodniu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Wygojenie błony śluzoweju odpowiadających na leczenie wg PMSw 8. tygodniu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisja klinicznau pozostających w remisjiwg PMS w 8. tygodniu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisja bez stosowania kortykosteroidówu odpowiadających naleczenie wg PMSw 8. tygodniu[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[a] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.
[b] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień.
[c] U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy w czasie włączenia dobadania.
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 odpowiedźkliniczna według pediatrycznego współczynnika aktywności wrzodziejącego jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (zdefiniowana jako zmniejszenie ocenywg 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 28).

Tabela 28

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 klinicznawg PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. tydzień	
	Adalimumab[d] Maksymalnie 40 mgco drugi tydzień N = 31	**Adalimumab[e] Maksymalnie 40 mgco tydzień** N = 31
Remisja kliniczna wg PUCAIu pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w8. tygodniu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentówwykazujących odpowiedźw PMS w 8. tygodniu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg (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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próbywynoszącej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[d] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.
[e] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień. Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie40 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 dowartości 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) co tydzień, zaobserwowano znaczące klinicznie zwiększenie (poprawę) szybkości wzrostu oraz wskaźnika masy ciała (BMI) w stosunku do wartościwyjściowej.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

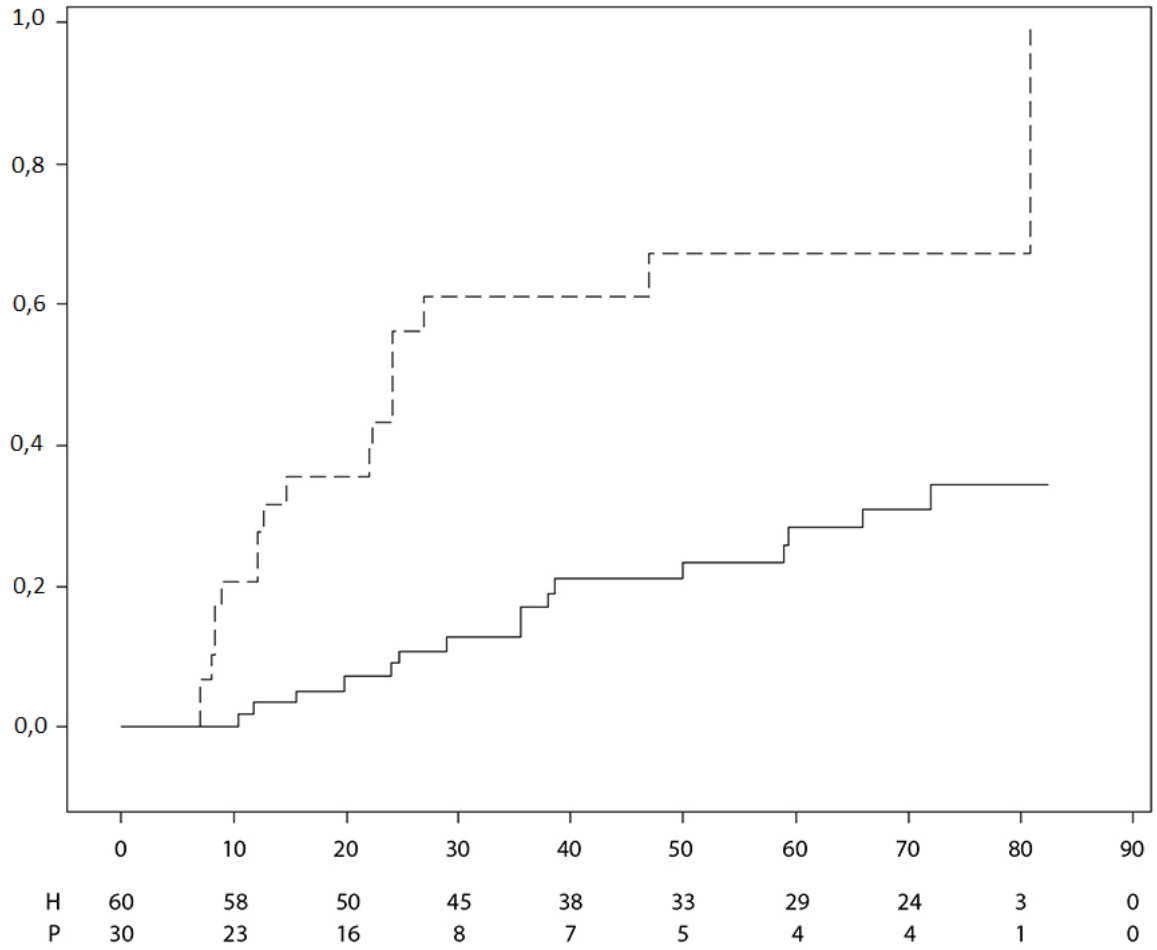
Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do <18 lat z aktywnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było 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, częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie stosowania leczenia na dłuższy okres.

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz Rycina 2, 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 oznaczyć, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych pacjentów. 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 2. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające 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 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 wielostawowym MIZS 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 dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą), średnie ± SD minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

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.

U pacjentów pediatrycznych 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).

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka określano stosując modelowanie populacyjne i symulację w oparciu o farmakokinetykę w innych 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). Nie ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku nieobecności metotreksatu, dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

<u>Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży</u>
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).

Dorośli

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 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.

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.

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 concentration*) 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 łącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po podaniu dawki nasycającej 80 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, a następnie 40 mg produktu adalimumab w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące około 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, a następnie 80 mg produktu adalimumab w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenie minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące około 12 µg/ml. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg produktu adalimumab co drugi tydzień w stanie stacjonarnym obserwowano średnie stężenia minimalne wynoszące około 7 µg/ml.

Po podskórnym podaniu dawki zależnej od masy ciała wynoszącej 0,6 mg/kg (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 (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 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 1. tygodnia, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Farmakokinetyczne i farmakokinetyczno/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja populacji przewidywały porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką

80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C i WZJG).

Eliminacja

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu adalimumabu 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, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają 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

Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Sorbitol
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce do jednorazowego użytku (szkło typu I), z gumowymi korkami, aluminiowymi pierścieniami i zamknięciem typu „flipp-off".

1 opakowanie zawiera 2 pudełka. W każdym pudełku:
1 fiolka (0,8 ml jałowego roztworu), 1 pusta jałowa strzykawka, 1 igła, 1 nasadka na fiolkę i 2 gaziki nasączone alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616LR Delft
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1216/009

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 sierpnia 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 kwietnia 2022

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

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz 0,4 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy nie zawiera substancji pomocniczych o znanym działaniu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Imraldi 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, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

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

Wykazano, że adalimumab stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Imraldi 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 leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt Imraldi można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Adalimumabu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Produkt Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 (NLPZ) lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Imraldi jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

Wykazano, że adalimumab 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 Imraldi 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 Imraldi 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 fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)

Produkt Imraldi 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 punkty 5.1 i 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 i młodzieży

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

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

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

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Imraldi 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 Imraldi należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem Imraldi można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) 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 Imraldi 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawki adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

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.

Przerwanie podawania leku

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

Z dostępnych danych wynika, że wznowienie podawania adalimumabu, po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej spowodowało 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 dawki należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu Imraldi 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 co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień, można następnie zmniejszyć dawkę do 40 mg co drugi tydzień.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Zalecany schemat dawkowania produktu Imraldi 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 (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Imraldi można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Imraldi 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 Imraldi 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Imraldi 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 (jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg w 2. tygodniu (jako 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 Imraldi, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Imraldi. Doświadczenie związane z 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 Imraldi 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg co tydzień lub 80 mg produktu Imraldi 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 Imraldi w schemacie leczenia indukcyjnego dla dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu (jako 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.

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

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

Zapalenie błony naczyniowej oka

Zalecana dawka produktu Imraldi 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 produktem Imraldi jest ograniczone. Leczenie produktem Imraldi można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Imraldi, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

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

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

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

Dzieci i młodzież

Produkt Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza jest dostępny tylko jako dawka 40 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie produktu Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza dzieciom i młodzieży wymagającym mniej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne postaci oferujące taką możliwość.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

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

Tabela 1. Dawka produktu Imraldi 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 wskazują, 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 Imraldi dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku od 6 lat w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 2). Produkt Imraldi podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka produktu Imraldi 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.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

Tabela 3. Dawka produktu Imraldi u dzieci i młodzieży 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 Imraldi, 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 dzieci 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 adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie adalimumabu u tych pacjentów ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Imraldi 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 Imraldi w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawki do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Imraldi można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Imraldi 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 Imraldi.

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

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

Tabela 4. Dawka produktu Imraldi 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
≥ 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 Imraldi 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 Imraldi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 5 Dawka produktu Imraldi 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 jedne 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 Imraldi, 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 Imraldi u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Imraldi może być dostępny w innych dawkach 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.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

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

W zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu adalimumabem bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

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

Masa ciała 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 Imraldi, 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 adalimumabu u dzieci w wieku <6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie adalimumabu 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 Imraldi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Ampułko-strzykawka i wstrzykiwacz 40 mg są przeznaczone dla pacjentów do podawania pełnej dawki 40 mg.

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

Identyfikacja produktu

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

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

Leczenia produktem Imraldi nie wolno 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 oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Imraldi (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne).*

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Imraldi 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 Imraldi należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Imraldi u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano poważne 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 poważnych 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 Imraldi 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 Imraldi (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 Imraldi, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Imraldi, 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 Imraldi 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 poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Imraldi. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

<u>Reaktywacja zapalenia wątroby typu B</u>

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 Imraldi, 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 Imraldi, 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 Imraldi 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 Imraldi u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Imraldi, 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 Imraldi 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. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Imraldi 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 do pacjentów 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 dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelita. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i adalimumabu. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Imraldi (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 adalimumabu 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 Imraldi. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku 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, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów 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) lub 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 Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumabem przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. 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.

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 Imraldi u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Imraldi jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Imraldi u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

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

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania 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 adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu 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 Imraldi 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 poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż (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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,4 ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Imraldi 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 przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Imraldi.

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 nie leczonych 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 ograniczenia metodologiczne 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. Adalimumab 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 wyniku tego adalimumab może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak nieklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Imraldi może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu produktu Imraldi wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. 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 6089 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.

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak adalimumab, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. 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 „Klasyfikacja układów i narządów” oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 7
Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	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,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		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
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,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		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)]
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)]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (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 do 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 pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjentorok 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 poważnych zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych i dzieci, 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 pediatrycznych 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), gdzie 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, gdzie 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 ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjento-lat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego adalimumabu u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie narażenie wynosiło 58,4 pacjento-lat.

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych adalimumabu 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, ropne zapalenie 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 1000 pacjento-lat u 5291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjento-lat u 3444 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 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6427 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 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjento-lat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu 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 1000 pacjento-lat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach 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 3441 leczonych adalimumabem, we wszystkich badaniach 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 lub 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, gdzie 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, gdzie 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 wyjściowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą), gdzie 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 począwszy od 1. tygodnia 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 pacjentów leczonych produktem porównywanym, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 × górnej granicy normy wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów leczonych produktem porównywanym.

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 (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (N = 31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień (N = 32), podawanych po dawkach indukcyjnych zależnych od masy ciała wynoszących 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N = 63) lub po dawkach indukcyjnych 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (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 przejściowe 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, takich jak zapalenie wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach 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 do stosowania 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 zalecana dawka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Imraldi jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne 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 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 3000 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. Ból w miejscu wstrzyknięcia adalimumabu 40 mg/0,4 ml oceniano w dwóch randomizowanych dwuokresowych badaniach w układzie krzyżowym z czynną substancją porównawczą pojedynczo zaślepionych.

W badaniu I w RZS oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli 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 adalimumab 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 byli w wieku ≥ 18 lat i 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 nie otrzymującej 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/MTX 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.

W badaniach VI i VII w RZS oceniano po 60 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat. Pacjenci włączeni do badań, albo aktualnie stosowali adalimumab 40 mg/0,8 ml i oceniali średnie nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia na co najmniej 3 cm [w wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analogue scale,* VAS) 0-10 cm] lub nie byli uprzednio leczeni lekami biologicznymi i rozpoczynali leczenie adalimumabem 40 mg/0,8 ml. W wyniku randomizacji pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę adalimumabu 40 mg/0,8 ml lub adalimumabu 40 mg/0,4 ml, a następnie odwrotne stężenie jako kolejną dawkę.

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. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu VI i VII w RZS było nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po wstrzyknięciu mierzone w skali VAS 0-10 cm.

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	-	-	-	-	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	-	-	-	-	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	-	-	-	-	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

**p < 0,01, adalimumab w porównaniu z placebo
- nie dotyczy

W badaniach I-IV w RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i obrzękniętych 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 do grupy otrzymującej 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 do grupy otrzymującej 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

[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
[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
[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%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 < 2,6] w porównaniu do 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 idzie o 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 zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score - TSS) i jej składnikach, 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 oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniano 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

[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
[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
[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 do stosowania 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 wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do 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 stanu czynnościowego 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 stanu czynnościowego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Ból w miejscu wstrzyknięcia

Łączne wyniki badań klinicznych w układzie krzyżowym VI i VII w RZS wykazały istotną statystycznie różnicę w nasileniu bólu w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po podaniu adalimumabu 40 mg/0,8 ml i adalimumabu 40 mg/0,4 ml (średnia wartość VAS 3,7 cm vs 1,2 cm, skala 0-10 cm, $P < 0,001$). Różnica ta odpowiada zmniejszeniu bólu w miejscu wstrzyknięcia o 84% (mediana).

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 nie odpowiadających 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 do 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
[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 SF36, 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

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Imraldi 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 produktem Imraldi w fazie otwartej badania.

Badanie nr-axSpA I

W badaniu nr-axSpA I, produkt 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%) z tych 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 (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%***
Częściowa remisja ASAS	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] Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of Spondyloarthritis International Society)
[b] BASDAI = wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
[c] ASDAS = skala aktywności w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] średnia zmiana w porównaniu do wartości początkowej
[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

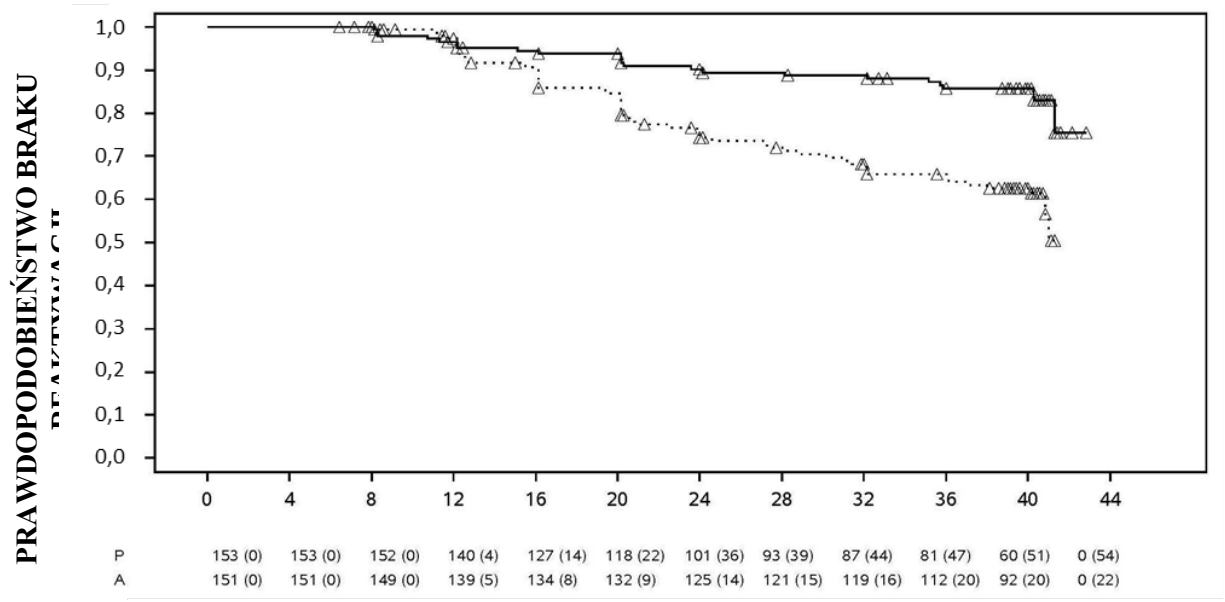
Zależną od stanu zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano stosując kwestionariusze HAQ-S (ang. Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies – kwestionariusz oceny zdrowia w spondyloartropatiach) i SF-36. W porównaniu do placebo, stosowanie adalimumabu dało istotnie większą poprawę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

Badanie nr-axSpA II

Sześćset siedemdziesiąt 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 produkt 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 produktem adalimumab 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 produkt 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 produkt 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 produktem adalimumab, z czego 37 (56,9%) ponownie osiągnęło remisję (ASDAS < 1,3) po 12 tygodniach wznowienia leczenia otwartego.

W 68. tygodniu pacjenci otrzymujący kontynuację leczenia produktem adalimumab wykazali istotną statystycznie większą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA w porównaniu do pacjentów przydzielonych 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 wyjściowa definiowana jako wartość wyjściowa 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 $\geq$ 1,3 ale < 2,1 przez 2 kolejne wizyty.
***, ** różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001 i < 0,01 dla wszystkich porównań między produktem adalimumab 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%***	-	-
ACR 50				
12. tydzień	4%	36%***	2%	25%***
24. tydzień	6%	39%***	-	-
ACR 70				
12. tydzień	1%	20%***	0%	14%*
24. tydzień	1%	23%***	-	-

*** - $p < 0,001$ dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo
* - $p < 0,05$ dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo
- 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 rtg 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 zmodyfikowaną całkowitą skalę Sharpa (ang. modified Total Sharp Score – 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 wyjściowej mTSS (średnia ± SD), która wynosiła 0,8 ± 2,5 w grupie otrzymującej placebo (w 24. tygodniu) w porównaniu do 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 wyjściowej 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 stanu czynnościowego, ocenianą przy pomocy HAQ oraz „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w porównaniu do placebo. Poprawa stanu czynnościowego 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 stosowania adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze 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 1212 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 wyjściowej) 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 wyjściowa wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa 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 wyjściowa 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 wyjściowej (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 do placebo

Tabela 17
Badanie I w łuszczycy (CHAMPION) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu

	Placebo **N = 53** **n (%)**	**MTX** **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 do placebo
[b] p < 0,001 adalimumab w porównaniu do metotreksatu
[c] p < 0,01 adalimumab w porównaniu do placebo
[d] p < 0,05 adalimumab w porównaniu do metotreksatu

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 do 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, p < 0,001, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie" (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną odpowiedź 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).

U łącznie 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 do placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa

sumarycznej punktacji składowych fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF 36 była również istotna w porównaniu do 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 podania 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 do pacjentów, 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 następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie adalimumabem w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis 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 Otwarte**
	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 ≥ poprawa 2. stopnia (%)	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 w porównaniu do 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., a w 2. tygodniu 80 mg 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 (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 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., a w 2 tygodniu 80 mg i 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 we wszystkich populacjach otrzymujących 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 do stanu początkowego). 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 do 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**
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 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 do pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, wystąpiło nasilenie ropni (odpowiednio 23,0% vs 11,4%) i drożnych przetok (odpowiednio 30,0% vs 13,9%).

W porównaniu do 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 do pacjentów, 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 wynosił 65,1%. Dłuższe leczenie adalimumabem 40 mg raz na tydzień przez 96 tygodni nie wykazało nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia adalimumabem w 12. tygodniu w badaniach HS-I i HS-II, odsetek HiSCR 12 tygodni po powtórnym wprowadzeniu adalimumabu 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 1500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanymdo 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 nie leczonych 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 do 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 do 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 do placebo, porównanie parami odsetków
** $p < 0,02$ dla adalimumabu w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków
[a] Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

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 do 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).

Stu siedemnastu z dwustu siedemdziesięciu sześciu 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 do placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChL-C w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Bezpieczeństwo i skuteczność wielokrotnych dawek adalimumabu oceniano u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo 6 do 12 punktów z kryterium 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 do pacjentów otrzymujących 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 do wartości wyjściowej, 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 proporcji parami
** p < 0,001 dla adalimumabu vs. placebo porównanie proporcji parami
[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 we WZJG było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu do pacjentów uprzednio nieleczonych 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 we WZJG mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długookresowym 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 we WZJG w ramieniu terapii adalimumabem obserwowano niższe współczynniki hospitalizacji z wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu do ramienia otrzymującego placebo. Liczba hospitalizacji z wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjentorok *vs.* 0,26 na pacjentorok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjentorok *vs.* 0,22 na pacjentorok.

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, HZ) 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 kontynuacyjnego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni. Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki adalimumab nie był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

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

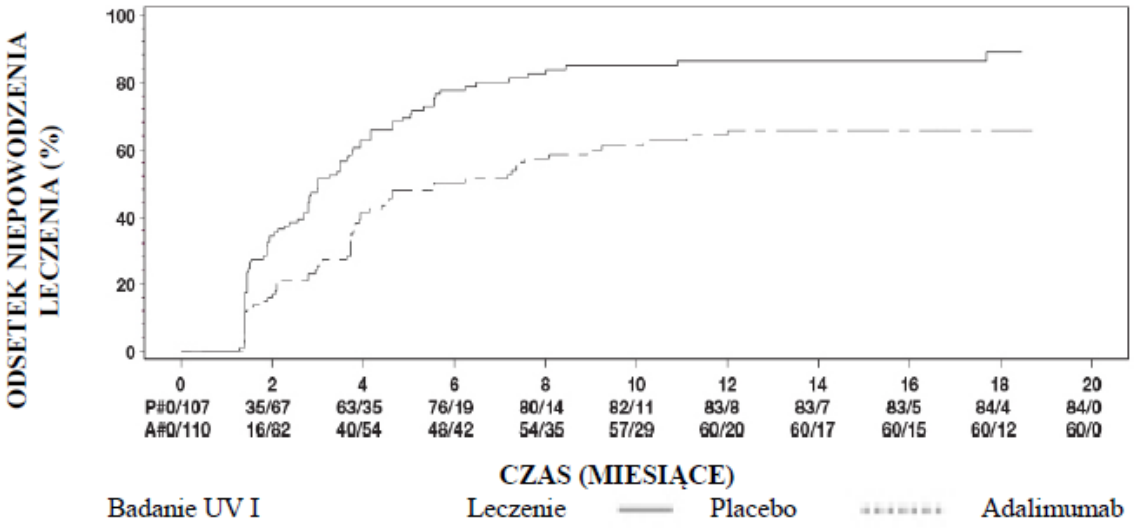
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.

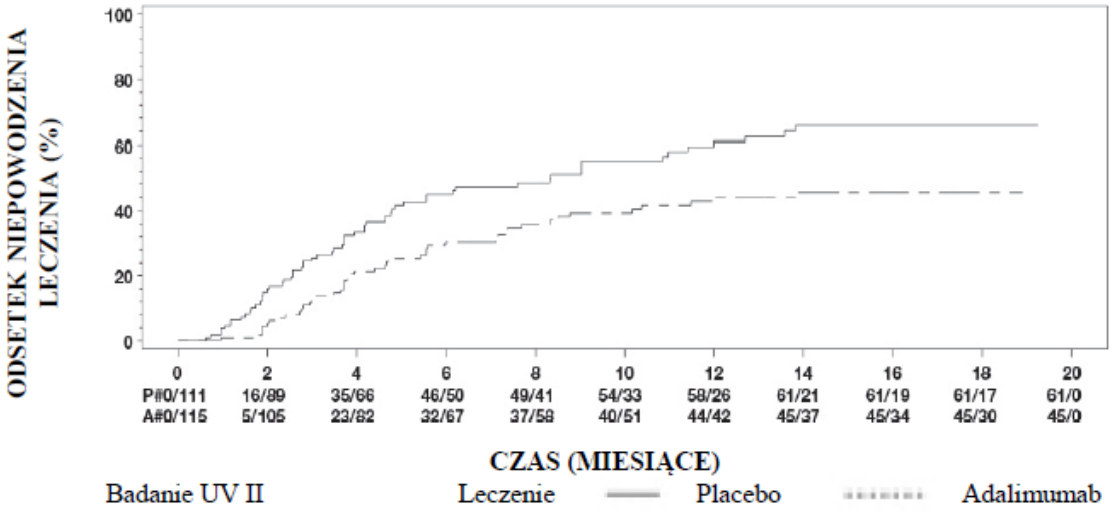
[a] HR - współczynnik ryzyka (*ang.* hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem

[b] wartość *P* dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank

[c] NE = nieoznaczalne (*ang.* not estimable). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

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

W czasie leczenia adalimumabem mogą pojawić się przeciwciała przeciw adalimumabowi. 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 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 (OL LI, ang. open-label lead in) 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 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (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
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 przedłużeniem badania.

Tabela 26
Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS

Grupa / **Faza**	**MTX**		**Bez MTX**	
OL LI 16 tydzień				
Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Wyniki skuteczności				
Podwójnie ślepa próba 32 tydzień	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 zareagowali 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 OLE (ang. open label extension) 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 reakcja 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 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, odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR wynosiła odpowiednio 93,5% i 90,0%, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych. 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 zareagowali 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 otwartej będącej przedłużeniem badania 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 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 ślepej próby nastąpiła faza badania prowadzona metodą otwartej próby (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 badania prowadzonej metodą otwartej próby do tygodnia 156 dla 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 według 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) [ocena PGA (ang. Physician's Global Assessment) ≥ 4 lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi lub 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
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 w porównaniu do MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg 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 kolejnych 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzednim okresie podwójnie ślepej próby: 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 reagować 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 masy ciała do jednego z dwóch schematów podawania dawek podtrzymujących: „Małej dawki” lub „Standardowej dawki”, co przedstawiono w Tabeli 28.

Tabela 28
Schemat dawkowania 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 była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Współczynniki 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. Współczynniki 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	**Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień**	**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	**N = 33**	**N = 38**	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie przyjmowania leków	**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 długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. 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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu lub w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg (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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg (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 (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg (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 (maksymalnie 160 mg) lub 0,6 mg/kg (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 (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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próbywynoszącej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowychw 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 (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) oraz maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg) (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 klinicznau odpowiadających naleczenie wg PMSw 8. tygodniu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMSw 8. tygodniu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Wygojenie błony śluzoweju odpowiadających na leczenie wg PMSw 8. tygodniu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisja klinicznau pozostających w remisjiwg PMS w 8. tygodniu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisja bez stosowania kortykosteroidówu odpowiadających naleczenie wg PMSw 8. tygodniu[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[a] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.
[b] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień.
[c] U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy w czasie włączenia dobadania.
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 odpowiedźkliniczna według pediatrycznego współczynnika aktywności wrzodziejącego jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (zdefiniowana jako zmniejszenie ocenywg 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 klinicznawg PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. tydzień	
	Adalimumab[d] Maksymalnie 40 mgco drugi tydzień N = 31	**Adalimumab[e] Maksymalnie 40 mgco tydzień** N = 31
Remisja kliniczna wg PUCAIu pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w8. tygodniu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentówwykazujących odpowiedźw PMS w 8. tygodniu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg (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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próbywynoszącej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[d] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.
[e] Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień. Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie40 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) co tydzień, zaobserwowano znaczące klinicznie zwiększenie (poprawę) szybkości wzrostu oraz wskaźnika masy ciała (BMI) w stosunku do wartościwyjściowej.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

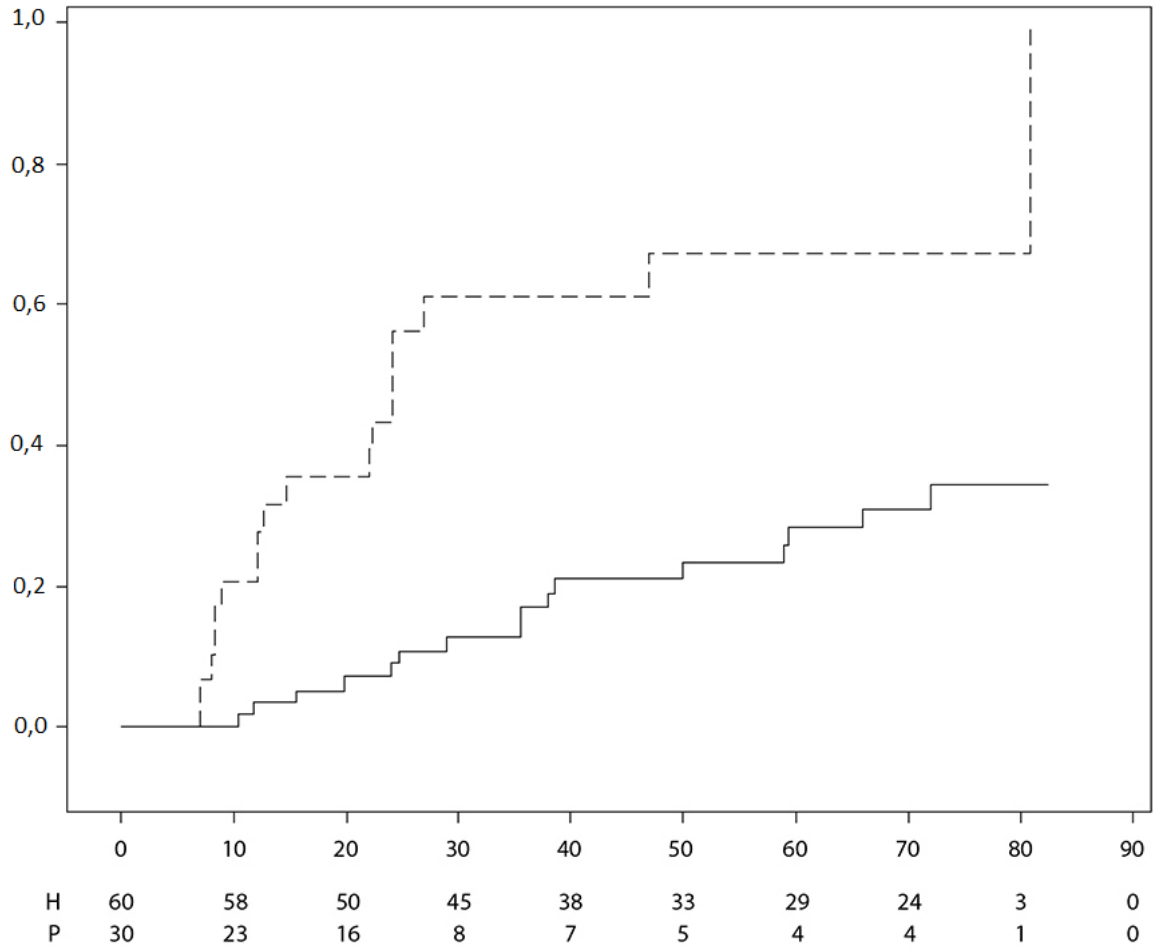
Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do <18 lat z aktywnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było 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, częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie stosowania 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 oznaczyć, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych pacjentów. 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 oceniające 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 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 wielostawowym MIZS 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 pediatrycznym 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 concentration*) 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 łącznie wynosiło 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.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po podaniu dawki nasycającej 80 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, a następnie 40 mg produktu adalimumab w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące około 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, a następnie 80 mg produktu adalimumab w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenie minimalne adalimumabu w

surowicy wynoszące około 12 µg/ml. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg produktu adalimumab co drugi tydzień w stanie stacjonarnym obserwowano średnie stężenia minimalne wynoszące około 7 µg/ml.

U pacjentów pediatrycznych 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 (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 (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 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 1. tygodnia, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka określano stosując modelowanie populacyjne i symulację w oparciu o farmakokinetykę w innych 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). Nie ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku nieobecności metotreksatu, dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Farmakokinetyczne i farmakokinetyczno/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja populacji przewidywały porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C i WZJG).

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).

Eliminacja

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu adalimumabu 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, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają 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

Sodu fosforan jednozasadowy jednowodny
Sodu fosforan dwuzasadowy siedmiowodny
Kwas bursztynowy
Sodu bursztynian dwuzasadowy
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Mannitol
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Pojedynczą ampułko-strzykawkę lub pojedynczy wstrzykiwacz Imraldi można przechowywać w temperaturze maksymalnie do 25 °C przez okres do 31 dni. Strzykawkę lub wstrzykiwacz należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 31 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,4 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szkło typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, sztywną osłonką, gumowym tłokiem (chlorobutyl), trzonem tłoka, korpusem samoosłaniającym i kołnierzem na palce do stosowania przez pacjenta.

Opakowanie zawierające:
- 1 ampułko-strzykawkę i 2 gaziki nasączone alkoholem
- 2 ampułko-strzykawki, każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem
- 4 ampułko-strzykawki, każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem
- 6 ampułko-strzykawek, każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,4 ml roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawierającym ampułko-strzykawkę, do jednorazowego użytku do stosowania przez pacjenta. Strzykawka znajdująca się w środku wstrzykiwacza wykonana jest ze szkła typu I z igłą ze stali nierdzewnej, sztywną osłonką, gumowym tłokiem (chlorobutyl).

Opakowania zawierające:
- 1 wstrzykiwacz i 2 gaziki nasączone alkoholem
- 2 wstrzykiwacze, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem
- 4 wstrzykiwacze, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem
- 6 wstrzykiwaczy, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015
EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 sierpnia 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 kwietnia 2022

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. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (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. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Dania

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republika Korei

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandia

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

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 LUB 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**

Przed wprowadzeniem produktu Imraldi w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić zawartość i format programu edukacyjnego, w tym sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z właściwymi władzami krajowymi. Program edukacyjny składa się z „Karty Przypominającej dla Pacjenta".

„Karta Przypominająca dla Pacjenta" powinna zawierać następujące istotne elementy:

- poważne zakażenia
- gruźlica
- rak
- problemy z układem nerwowym
- szczepienia

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (OPAKOWANIE Z AMPUŁKO-STRZYKAWKĄ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sorbitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
2 gaziki nasączone alkoholem

2 ampulko-strzykawki
2 gaziki nasączone alkoholem

4 ampułko-strzykawki
4 gaziki nasączone alkoholem

6 ampułko-strzykawek
6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie zdejmować nasadki igły do chwili wykonania wstrzyknięcia.
Tu otwierać.

Do jednorazowego użycia.

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 strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1216/001 1 ampułko-strzykawka
EU/1/17/1216/002 2 ampułko-strzykawki
EU/1/17/1216/003 4 ampułko-strzykawki
EU/1/17/1216/004 6 ampułko-strzykawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Imraldi 40 mg

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 AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Imraldi 40 mg płyn do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 mg/0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (OPAKOWANIE ZE WSTRZYKIWACZEM)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sorbitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 wstrzykiwacz
2 gaziki nasączone alkoholem

2 wstrzykiwacze
2 gaziki nasączone alkoholem

4 wstrzykiwacze
4 gaziki nasączone alkoholem

6 wstrzykiwaczy
6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie zdejmować nasadki igły do chwili wykonania wstrzyknięcia.
Na wstrzykiwaczu nie ma przycisku.

Tu otwierać.

Do jednorazowego użycia.

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 wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1216/005 1 wstrzykiwacz
EU/1/17/1216/006 2 wstrzykiwacze
EU/1/17/1216/007 4 wstrzykiwacze
EU/1/17/1216/008 6 wstrzykiwaczy

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Imraldi 40 mg

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 WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Imraldi 40 mg płyn do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 mg/0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (OPAKOWANIE Z FIOLKĄ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imraldi 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sorbitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
Zawiera 2 pudełka tekturowe, w każdym lek do jednorazowego wstrzyknięcia
Zawiera 2 pudełka tekturowe oraz każde pudełko zawiera:
1 fiolkę
1 jałową strzykawkę
1 jałową igłę
1 jałową nasadkę na fiolkę
2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Tu otwierać.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Do stosowania u dzieci i młodzieży.

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 fiolkę w opakowaniu zewnętrznym 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1216/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Imraldi 40 mg

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

PUDEŁKO WEWNĘTRZNE (OPAKOWANIE Z FIOLKĄ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imraldi 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sorbitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka
1 jałowa strzykawka
1 jałowa igła
1 jałowa nasadka na fiolkę
2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Tu otwierać.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Do stosowania u dzieci i młodzieży.

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 strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1216/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Imraldi 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Imraldi 40 mg/0,8 ml płyn do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 mg/0,8 ml

6. INNE

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (OPAKOWANIE Z AMPUŁKO-STRZYKAWKĄ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka 0,4 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu fosforan jednozasadowy jednowodny, sodu fosforan dwuzasadowy siedmiowodny, kwas bursztynowy, sodu bursztynian dwuzasadowy, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, mannitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
2 gaziki nasączone alkoholem

2 ampulko-strzykawki
2 gaziki nasączone alkoholem

4 ampułko-strzykawki
4 gaziki nasączone alkoholem

6 ampułko-strzykawek
6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie zdejmować nasadki igły do chwili wykonania wstrzyknięcia.
Tu otwierać.

Do jednorazowego użycia.

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 strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1216/010 1 ampułko-strzykawka
EU/1/17/1216/011 2 ampułko-strzykawki
EU/1/17/1216/012 4 ampułko-strzykawki
EU/1/17/1216/013 6 ampułko-strzykawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Imraldi 40 mg

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 AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Imraldi 40 mg płyn do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 mg/0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (OPAKOWANIE ZE WSTRZYKIWACZEM)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy wstrzykiwacz 0,4 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu fosforan jednozasadowy jednowodny, sodu fosforan dwuzasadowy siedmiowodny, kwas bursztynowy, sodu bursztynian dwuzasadowy, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, mannitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 wstrzykiwacz
2 gaziki nasączone alkoholem

2 wstrzykiwacze
2 gaziki nasączone alkoholem

4 wstrzykiwacze
4 gaziki nasączone alkoholem

6 wstrzykiwaczy
6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie zdejmować nasadki igły do chwili wykonania wstrzyknięcia.
Na wstrzykiwaczu nie ma przycisku.

Tu otwierać.

Do jednorazowego użycia.

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 wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1216/014 1 wstrzykiwacz
EU/1/17/1216/015 2 wstrzykiwacze
EU/1/17/1216/016 4 wstrzykiwacze
EU/1/17/1216/017 6 wstrzykiwaczy

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Imraldi 40 mg

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 WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Imraldi 40 mg płyn do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 mg/0,4 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Imraldi 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 przekaże pacjentowi „Kartę Przypominającą dla Pacjenta", zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku Imraldi, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „Kartę Przypominającą dla Pacjenta" pacjent powinien mieć przy sobie w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Imraldi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imraldi
3. Jak stosować lek Imraldi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imraldi
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Imraldi i w jakim celu się go stosuje

Imraldi zawiera substancję czynną adalimumab, lek działający na układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu.

Imraldi przeznaczony jest do leczenia:
- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów,
- zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych,
- zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- łuszczycy,
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych,
- choroby Leśniowskiego-Crohna,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka.

Substancja czynna leku Imraldi – adalimumab – jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które przyłączają się do określonego miejsca docelowego.

Miejscem docelowym adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Poprzez przyłączenie do TNFα lek Imraldi zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek Imraldi można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Imraldi może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Imraldi stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz uzna, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Imraldi.

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 występują po raz pierwszy w dzieciństwie.

Imraldi jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub 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.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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.

Imraldi jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Imraldi może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą zapalną skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować 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.

Imraldi jest stosowany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Imraldi jest także stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży o masie ciała 30 kg i powyżej, 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 długo utrzymującą się 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 Imraldi jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Imraldi może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjent otrzyma lek Imraldi.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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 Imraldi jest stosowany w leczeniu:
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem 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 Imraldi działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imraldi

Kiedy nie stosować leku Imraldi
- 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 gruźlica (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 poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imraldi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcja alergiczna

- 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 Imraldi i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenie

- Jeśli u pacjenta występuje **zakażenie**, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Imraldi należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Imraldi może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zmniejszenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie, inne zakażenia oportunistyczne (nietypowe zakażenia związane z osłabionym układem odpornościowym) i posocznica (zatrucie krwi). W rzadkich przypadkach zakażenia te 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 Imraldi.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących lek Imraldi obserwowano przypadki **gruźlicy**. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Imraldi 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 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 stosował 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.

Podróże/nawracające zakażenie

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent jest nosicielem **wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)**, jeśli występuje u niego aktywne zakażenie HBV lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek Imraldi może spowodować reaktywację zakażenia HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja zakażenia HBV może zagrażać życiu.

Wiek powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Imraldi. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Imraldi. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Zabieg chirurgiczny lub stomatologiczny

- W przypadku planowanego **zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego** należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leku Imraldi. Lekarz może zalecić czasowe wstrzymanie stosowania leku Imraldi.

Choroba demielinizacyjna

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się **choroba demielinizacyjna** (choroba atakująca warstwę ochronną wokół nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Imraldi lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepionka

- Pewne **szczepionki** zawierają osłabione, ale żywe postaci bakterii lub wirusów wywołujących choroby, i tych szczepionek nie należy stosować w czasie przyjmowania leku Imraldi. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Imraldi przeprowadzono wszystkie szczepienia zaplanowane dla ich wieku. Jeśli kobieta otrzymuje lek Imraldi 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 Imraldi w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Imraldi występuje **łagodna niewydolność serca**, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej 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 prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Imraldi.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do wytwarzania niewystarczającej liczby komórek krwi do zwalczania zakażeń lub hamowania krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca **gorączka** lub **siniaki**, skłonność do **krwawień** lub **bladość** należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwór złośliwy

- U dzieci i dorosłych przyjmujących lek Imraldi lub inne leki blokujące TNFα w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje **nowotworów**. 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 Imraldi, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Imraldi zaobserwowano szczególny, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę z lekiem Imraldi.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących lek Imraldi obserwowano przypadki **raka skóry niebędącego czerniakiem**. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe obszary uszkodzonej skóry, lub jeśli istniejące znamiona lub obszary uszkodzenia 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 TNFα. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNFα jest dla niego odpowiednie.

Zespół toczniopodobny

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Imraldi może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy jak, uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Dzieci i młodzież

- Nie podawać leku Imraldi dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku poniżej 2 lat.
- Nie stosować ampułko-strzykawki 40 mg, jeśli zalecane są dawki inne niż 40 mg.

Lek Imraldi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Imraldi można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku Imraldi i leków zawierających substancje czynne anakinra lub abatacept, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentka powinna rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Imraldi 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 adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.
- Lek Imraldi może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Imraldi w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Imraldi w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Imraldi może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Imraldi wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia (zwroty głowy) i zaburzenia widzenia.

Lek Imraldi zawiera sód i sorbitol

Sorbitol
Lek zawiera 20 mg sorbitolu w każdej ampułko-strzykawce. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

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

3. Jak stosować lek Imraldi

Ten lek należy zawsze stosować 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 Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza jest dostępny tylko jako dawka 40 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie leku Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza dzieciom i młodzieży wymagającym mniej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne postaci oferujące taką możliwość.

Lek Imraldi 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 adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Imraldi nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Imraldi.

Jeśli podczas stosowania leku Imraldi w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu 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 10 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi to 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 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi to 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą 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 Imraldi należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. Jeśli działanie tej dawki nie będzie zadowalające, 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 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg. 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 leku Imraldi to dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg. 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 Imraldi 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 Imraldi 40 mg co drugi tydzień, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni 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 szybszego działania, 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 lat 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. Jeśli działanie tej dawki nie będzie zadowalające, 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 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 lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku Imraldi u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg w tygodniu 0 (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), w 2. tygodniu, a następnie 40 mg co drugi

tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkowanie 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 Imraldi to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu ednej 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 Imraldi 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

Zwykle stosowane dawkowanie u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym 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 Imraldi tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku Imraldi można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Imraldi 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 Imraldi wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz dziecka 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 Imraldi 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 Imraldi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Instrukcja dotycząca stosowania, patrz punkt 7.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imraldi

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Imraldi częściej niż to zalecono, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu dawki większej niż wymagana. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Imraldi

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Imraldi, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Imraldi

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Imraldi należy omówić z lekarzem. Po przerwaniu leczenia 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 przebieg. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować przez 4 miesiące i dłużej po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.

W razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów **należy pilnie zwrócić się o pomoc medyczną:**
- 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;
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być objawami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (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 mięśni.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia 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;
- objawy ucisku korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak (twardy obrzęk z zakrzepniętą krwią);
- 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;
- obrzęk (gromadzenie się płynu w organizmie, powodujące opuchliznę dotkniętych tkanek);
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;

- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 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);
- nowotwór złośliwy, w tym nowotwór złośliwy układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rodzaj nowotworu złośliwego skóry);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako choroba nazywana sarkoidozą);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia (uszkodzenie nerwów);
- 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 zakrzep 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 (nagromadzenie się tłuszczu w komórkach 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.

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 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, choroba, która może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- przedziurawienie jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;

- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- 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 może być określona 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 często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób):

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- małe stężenie wapnia we krwi;
- małe stężenie fosforanów we krwi;
- duże stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 z 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny.

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób):

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. 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 Imraldi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie pudełka po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem Imraldi można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) nie dłużej niż przez 28 dni (ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywaną w temperaturze pokojowej ampułko-strzykawkę należy bezwzględnie zużyć w ciągu 28 dni lub wyrzucić, nawet wtedy, gdy zostanie na powrót umieszczona w lodówce.
Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampułko-strzykawki z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

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 Imraldi

- Substancją czynną leku jest adalimumab.
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sorbitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Imraldi i co zawiera opakowanie

Lek Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostarczany w postaci przejrzystego do opalizującego i bezbarwnego do jasnobrązowego roztworu o objętości 0,8 ml.

Lek Imraldi jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4 lub 6 ampułko-strzykawek (szkło typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, sztywną osłonką, gumowym tłokiem, trzonem tłoka, korpusem samoosłaniającym i kołnierzem na palce do stosowania przez u pacjenta i 2, 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem, które są dołączone do opakowań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

Wytwórca
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandia

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel.: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel.: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel.: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel.: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel.: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel.: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel.: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel.: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel.: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel.: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel.: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel.: + 371 68 688 158

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel.: +46 8 594 113 60

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

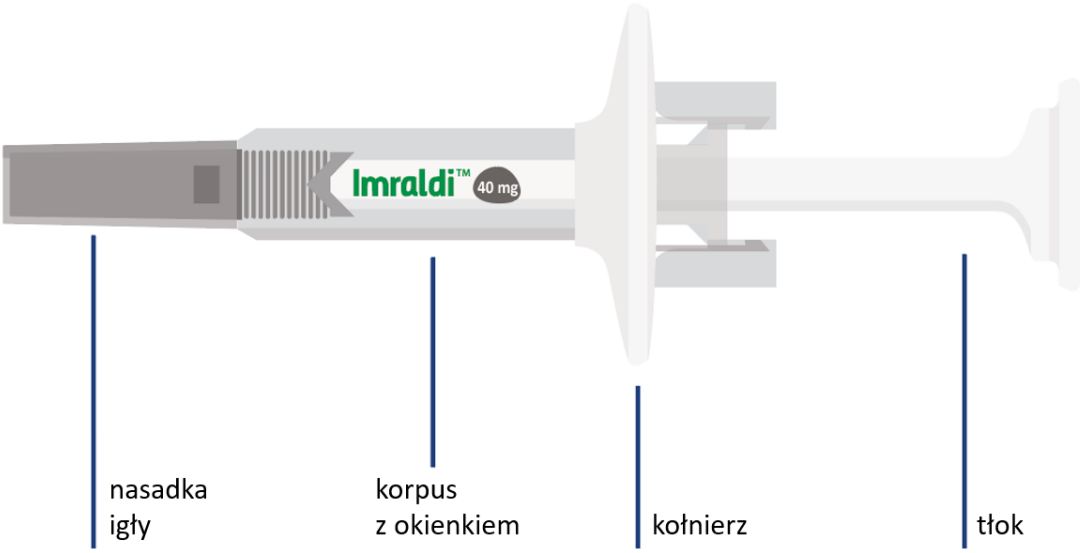
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

7. Instrukcja użycia

Należy dokładnie przeczytać instrukcję, a wkrótce wstrzykiwanie stanie się rutynową czynnością.

- Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę, aby pokazali pacjentowi, jak stosować ampułko-strzykawkę. Lekarz lub pielęgniarka powinni upewnić się, że pacjent potrafi prawidłowo stosować strzykawkę.

Ampułko-strzykawka zawierająca pojedynczą dawkę



Po naciśnięciu tłoka całkowicie do dołu igła schowa się, aby zapobiec ukłuciu igłą.

Postępowanie z ampułko-strzykawką

Przechowywanie strzykawki

- Strzykawkę należy przechowywać w lodówce, ale nie zamrażać jej.
- Strzykawkę należy trzymać w pudełku, chroniąc ją przed światłem.
- Strzykawkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Usuwanie strzykawki

- Każdej strzykawki należy używać tylko jeden raz. Nigdy nie używać ponownie strzykawki.
- Należy natychmiast wyrzucić strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Środki ostrożności

- Jeśli strzykawka upadła z NAŁOŻONĄ nasadką, można użyć strzykawki.
  Jeśli strzykawka upadła ze ZDJĘTĄ nasadką, nie należy jej używać. Igła może być brudna lub uszkodzona.
- Nie używać uszkodzonej strzykawki.

Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

- Do wstrzyknięcia należy wybrać obszar tkanki tłuszczowej:
  Obszary tkanki tłuszczowej, takie jak brzuch, są zazwyczaj najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia. Obszary tkanki tłuszczowej można łatwiej uchwycić i są dobre do prawidłowego wprowadzania igły.
- Za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia:
  Podczas wyboru miejsca wstrzyknięcia należy wybierać obszar, który nie był niedawno nakłuty, aby uniknąć bolesności i siniaków.
- Powoli nacisnąć tłok:
  Czasami szybkie wstrzyknięcia mogą być bolesne. Jeśli tłok strzykawki jest naciskany powoli, wstrzyknięcie może być bardziej komfortowe.

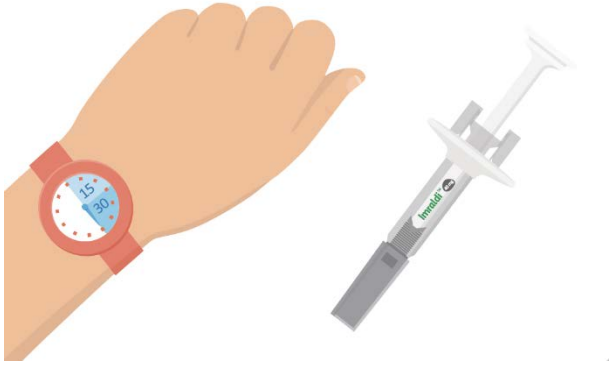
Jak wstrzykiwać ampułko-strzykawką

1. Zebrać potrzebne materiały

Umieścić ampułko-strzykawkę i gaziki nasączone alkoholem na czystej, suchej powierzchni.

- Należy pamiętać o umyciu rąk!
- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

2. Odczekać 15-30 minut



Odczekać 15-30 minut, aby ampułko-strzykawka osiągnęła temperaturę pokojową, co pomoże zmniejszyć ból podczas wstrzyknięcia.

- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

3. Skontrolować lek i termin ważności

Należy zawsze upewniać się, że lek jest przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego, pozbawiony cząstek i że nie upłynął jego termin ważności. Jeśli lek nie jest przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego ani pozbawiony cząstek lub jeśli upłynął jego termin ważności, nie należy go używać.
Może być widoczny jeden lub więcej pęcherzyków i jest to w porządku. Nie ma konieczności jego usuwania.

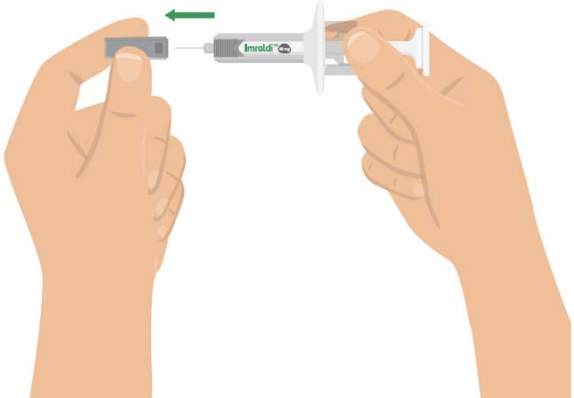
- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

4. Wybrać miejsce wstrzyknięcia i oczyścić skórę

Wybrać miejsce wstrzyknięcia na ciele. Brzuch (z wyjątkiem okolicy wokół pępka) lub uda są najlepszymi miejscami.
Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem. Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

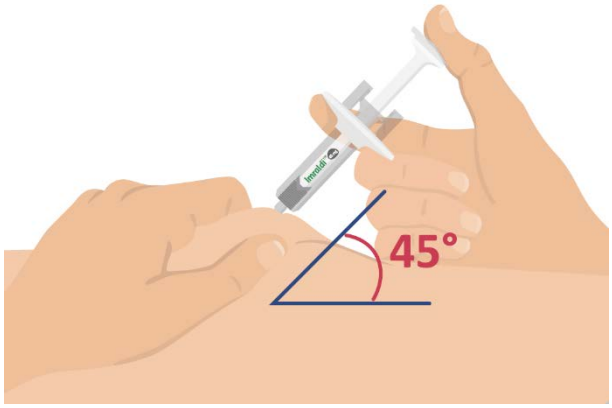
- Unikać skóry, która jest bolesna, na której występują siniaki, blizny, łuszczenie lub czerwone plamy.

5. Zdjąć nasadkę igły



Ostrożnie zdjąć nasadkę igły.
Normalne jest, że widocznych jest kilka kropel płynu wyciekających z igły.
Jeśli nasadka igły została zdjęta, zanim pacjent był gotowy do wykonania wstrzyknięcia, **nie należy zakładać z powrotem nasadki**. Mogłoby to spowodować wygięcie lub uszkodzenie igły. Pacjent mógłby przypadkowo się ukłuć lub zmarnować lek.

6. Ścisnąć skórę i wprowadzić igłę



Delikatnie ścisnąć skórę i wprowadzić igłę na całą głębokość.

7. Nacisnąć tłok do samego końca

Strzykawkę należy trzymać bez ruchu i nacisnąć tłok całkowicie do dołu.
Następnie podnieść kciuk, aby igła mogła się schować do korpusu strzykawki.

8. Wyjąć strzykawkę i wyrzucić

Odsunąć strzykawkę od skóry.
Po wstrzyknięciu leku Imraldi należy upewnić się, że igła schowała się i natychmiast wyrzucić zużytą strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

- W razie wątpliwości, czy pacjent otrzymał prawidłową dawkę, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
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 przekaże pacjentowi „Kartę Przypominającą dla Pacjenta", zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku Imraldi, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „Kartę Przypominającądla Pacjenta" pacjent powinien mieć przy sobie w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Imraldi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imraldi
3. Jak stosować lek Imraldi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imraldi
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Imraldi i w jakim celu się go stosuje

Imraldi zawiera substancję czynną adalimumab, lek działający na układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu.

Imraldi przeznaczony jest do leczenia:
- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów,
- zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych,
- zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- łuszczycy,
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych,
- choroby Leśniowskiego-Crohna,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka.

Substancja czynna leku Imraldi – adalimumab – jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które przyłączają się do określonego miejsca docelowego.

Miejscem docelowym adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Poprzez przyłączenie do TNFα lek Imraldi zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek Imraldi można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Imraldi może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Imraldi stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz uzna, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Imraldi.

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 występują po raz pierwszy w dzieciństwie.

Imraldi jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub 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.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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.

Imraldi jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Imraldi może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą zapalną skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować 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.

Imraldi jest stosowany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Imraldi jest także stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży o masie ciała 30 kg i powyżej, 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 długo utrzymującą się 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 Imraldi jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Imraldi może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjent otrzyma lek Imraldi.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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 Imraldi jest stosowany w leczeniu:
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem 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 Imraldi działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imraldi

Kiedy nie stosować leku Imraldi
- 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 gruźlica (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 poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imraldi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcja alergiczna

- 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 Imraldi i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenie

- Jeśli u pacjenta występuje **zakażenie**, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Imraldi należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Imraldi może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zmniejszenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie, inne zakażenia oportunistyczne (nietypowe zakażenia związane z osłabionym układem odpornościowym) i posocznica (zatrucie krwi). W rzadkich przypadkach zakażenia te 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 Imraldi.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących lek Imraldi obserwowano przypadki **gruźlicy**. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Imraldi 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 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 stosował 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.

Podróże/nawracające zakażenie

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent jest nosicielem **wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)**, jeśli występuje u niego aktywne zakażenie HBV lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek Imraldi może spowodować reaktywację zakażenia HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja zakażenia HBV może zagrażać życiu.

Wiek powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Imraldi. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Imraldi. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Zabieg chirurgiczny lub stomatologiczny

- W przypadku planowanego **zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego** należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leku Imraldi. Lekarz może zalecić czasowe wstrzymanie stosowania leku Imraldi.

Choroba demielinizacyjna

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się **choroba demielinizacyjna** (choroba atakująca warstwę ochronną wokół nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje czy można u niego zastosować lek Imraldi lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepionka

- Pewne **szczepionki** zawierają osłabione, ale żywe postaci bakterii lub wirusów wywołujących choroby, i tych szczepionek nie należy stosować w czasie przyjmowania leku Imraldi. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Imraldi przeprowadzono wszystkie szczepienia zaplanowane dla ich wieku. Jeśli kobieta otrzymuje lek Imraldi 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 Imraldi w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Imraldi występuje **łagodna niewydolność serca**, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o

poważnej 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 prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Imraldi.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do wytwarzania niewystarczającej liczby komórek krwi do zwalczania zakażeń lub hamowania krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca **gorączka** lub **siniaki**, skłonność do **krwawień** lub **bladość** należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwór złośliwy

- U dzieci i dorosłych przyjmujących lek Imraldi lub inne leki blokujące TNFα w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje **nowotworów**. 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 Imraldi, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Imraldi zaobserwowano szczególny, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę z lekiem Imraldi.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących lek Imraldi obserwowano przypadki **raka skóry niebędącego czerniakiem**. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe obszary uszkodzonej skóry, lub jeśli istniejące znamiona lub obszary uszkodzenia 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 TNFα. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNFα jest dla niego odpowiednie.

Zespół toczniopodobny

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Imraldi może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy jak, uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Dzieci i młodzież

- Nie podawać leku Imraldi dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku poniżej 2 lat.
- Nie stosować wstrzykiwacza 40 mg, jeśli zalecane są dawki inne niż 40 mg.

Lek Imraldi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Imraldi można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku Imraldi i leków zawierających substancje czynne anakinra lub abatacept, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. Nie zaleca się skojarzenia

leku Imraldi z anakinrą lub abataceptem ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentka powinna rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Imraldi 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 adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.
- Lek Imraldi może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Imraldi w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Imraldi w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Imraldi może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Imraldi wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia (zwroty głowy) i zaburzenia widzenia.

Lek Imraldi zawiera sód i sorbitol

Sorbitol
Lek zawiera 20 mg sorbitolu w każdym wstrzykiwaczu. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

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

3. Jak stosować lek Imraldi

Ten lek należy zawsze stosować 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 Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza jest dostępny tylko jako dawka 40 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie leku Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza dzieciom i młodzieży wymagającym mniej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne postaci oferujące taką możliwość.

Lek Imraldi 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 adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Imraldi nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Imraldi.

Jeśli podczas stosowania leku Imraldi w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu 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 10 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi to 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 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi to 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą 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 Imraldi należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. Jeśli działanie tej dawki nie będzie zadowalające, 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 15 kg i mniej do 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg. 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 leku Imraldi to dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg. 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 co najmniej 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi 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 Imraldi 40 mg co drugi tydzień, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni 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 szybszego działania, 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. Jeśli dawka ta nie działa wystarczająco dobrze, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat 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. Jeśli działanie tej dawki nie będzie zadowalające, 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 dawki 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 dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby) dwa tygodnie później.

Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. Jeśli dawka ta nie działa wystarczająco dobrze, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku Imraldi u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg w tygodniu 0 (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby) w 2. tygodniu, a następnie 40 mg co drugi tydzień. Jeśli dawka ta nie działa wystarczająco dobrze, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co 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 Imraldi 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 Imraldi 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

Zwykle stosowane dawkowanie u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 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 Imraldi tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku Imraldi można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Imraldi 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 Imraldi wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz dziecka może również przepisać dziecku 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 Imraldi 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 Imraldi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Instrukcja dotycząca stosowania, patrz punkt 7.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imraldi

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Imraldi częściej niż to zalecono, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu dawki większej niż wymagana. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Imraldi

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Imraldi, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Imraldi

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Imraldi należy omówić z lekarzem. Po przerwaniu leczenia 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 przebieg. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować przez 4 miesiące i dłużej po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.

W razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów **należy pilnie zwrócić się o pomoc medyczną:**
- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku 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;
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być objawami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (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 mięśni.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia 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;
- objawy ucisku korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak (twardy obrzęk z zakrzepniętą krwią);
- 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;
- obrzęk (gromadzenie się płynu w organizmie, powodujące opuchliznę dotkniętych tkanek);
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;

- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 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);
- nowotwór złośliwy, w tym nowotwór złośliwy układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rodzaj nowotworu złośliwego skóry);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako choroba nazywana sarkoidozą);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia (uszkodzenie nerwów);
- 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 zakrzep 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 (nagromadzenie się tłuszczu w komórkach 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.

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 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, choroba, która może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- przedziurawienie jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;

- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- 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 może być określona 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 często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób):

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- małe stężenie wapnia we krwi;
- małe stężenie fosforanów we krwi;
- duże stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 z 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny.

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób):

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. 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 Imraldi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie pudełka po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczy wstrzykiwacz z lekiem Imraldi można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) nie dłużej niż przez 28 dni (wstrzykiwacz należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywany w temperaturze pokojowej wstrzykiwacz należy bezwzględnie zużyć w ciągu 28 dni lub wyrzucić, nawet wtedy, gdy zostanie na powrót umieszczona w lodówce.
Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwacza z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

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 Imraldi

- Substancją czynną leku jest adalimumab.
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sorbitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Imraldi i co zawiera opakowanie

Lek Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci przejrzystego do opalizującego i bezbarwnego do jasnobrązowego roztworu, o objętości 0,8 ml.

Lek Imraldi jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4 lub 6 wstrzykiwacz/wstrzykiwacze(y) z ampułkostrzykawką/ampułkostrzykawkami (szkło typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, sztywną osłonką, gumowym tłokiem, do zastosowania u pacjenta i odpowiednio 2, 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem, które są dołączone do opakowań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

Wytwórca
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandia

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel.: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel.: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel.: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel.: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel.: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel.: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel.: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel.: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL

Tel.: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel.: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel.: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel.: + 371 68 688 158

Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel.: +46 8 594 113 60

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

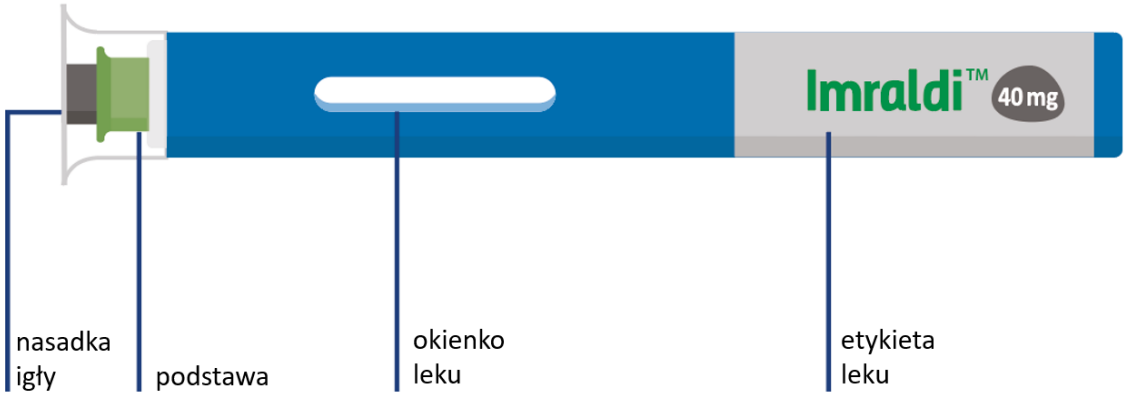
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

7. Instrukcja użycia

Należy dokładnie przeczytać instrukcję, a wkrótce wstrzykiwanie stanie się rutynową czynnością.

- Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę, aby pokazali pacjentowi, jak stosować wstrzykiwacz. Lekarz lub pielęgniarka powinni upewnić się, że pacjent potrafi prawidłowo stosować wstrzykiwacz.

Wstrzykiwacz zawierający pojedynczą dawkę



Na wstrzykiwaczu nie ma przycisku.
Igła jest schowana poniżej zielonej podstawy. Po mocnym dociśnięciu wstrzykiwacza do skóry wstrzyknięcie rozpocznie się automatycznie.

Postępowanie ze wstrzykiwaczem

Przechowywanie wstrzykiwacza

- Wstrzykiwacz należy przechowywać w lodówce, ale nie zamrażać go.
- Wstrzykiwacz należy trzymać w pudełku, chroniąc przed światłem.
- Wstrzykiwacz należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Usuwanie wstrzykiwacza

- Każdego wstrzykiwacza należy używać tylko jeden raz. Nigdy nie używać ponownie wstrzykiwacza.
- Należy natychmiast wyrzucić zużyty wstrzykiwacz do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Środki ostrożności

- Jeśli wstrzykiwacz upadł z NAŁOŻONĄ nasadką, można użyć wstrzykiwacza.
  Jeśli wstrzykiwacz upadł ze ZDJĘTĄ nasadką, nie należy go używać. Igła może być brudna lub uszkodzona.
- Nie używać uszkodzonego wstrzykiwacza.

Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

- Do wstrzyknięcia należy wybrać obszar tkanki tłuszczowej:
  Obszary tkanki tłuszczowej, takie jak brzuch, są zazwyczaj najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia. Obszary tkanki tłuszczowej są dobre do prawidłowego wprowadzania igły.
- Za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia:
  Podczas wyboru miejsca wstrzyknięcia należy wybierać obszar, który nie był niedawno nakłuty, aby uniknąć bolesności i siniaków.

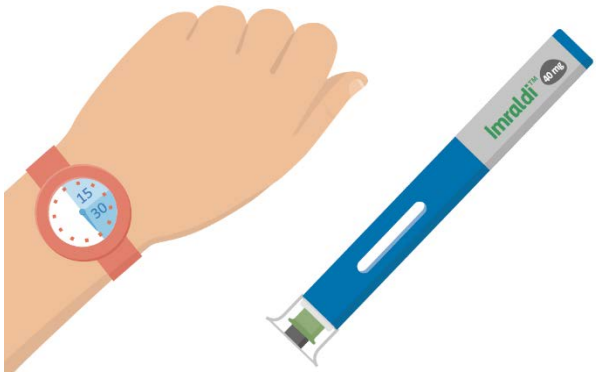
Jak wstrzykiwać wstrzykiwaczem

1. Zebrać potrzebne materiały

Umieścić wstrzykiwacz i gaziki nasączone alkoholem na czystej, suchej powierzchni.

- Należy pamiętać o umyciu rąk!
- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

2. Odczekać 15-30 minut



Odczekać 15-30 minut, aby wstrzykiwacz osiągnął temperaturę pokojową, co pomoże zmniejszyć ból podczas wstrzyknięcia.

- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

3. Skontrolować lek i termin ważności

Należy zawsze upewniać się, że lek jest przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego, pozbawiony cząstek i że nie upłynął jego termin ważności. Jeśli lek nie jest przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego ani pozbawiony cząstek lub jeśli upłynął jego termin ważności, nie należy go używać.
Może być widoczny jeden lub więcej pęcherzyków i jest to w porządku. Nie ma konieczności jego usuwania.

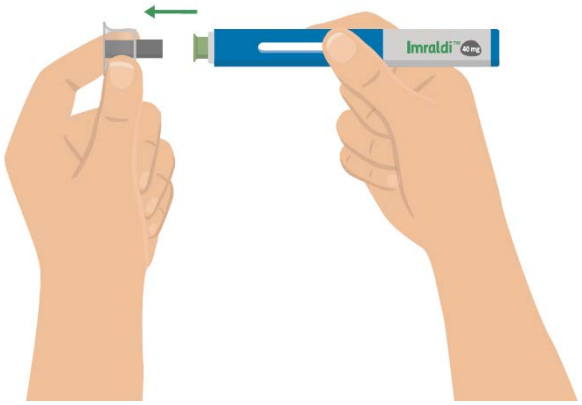
- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

4. Wybrać miejsce wstrzyknięcia i oczyścić skórę

Wybrać miejsce wstrzyknięcia na ciele. Brzuch (z wyjątkiem okolicy wokół pępka) lub uda są najlepszymi miejscami.
Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem. Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

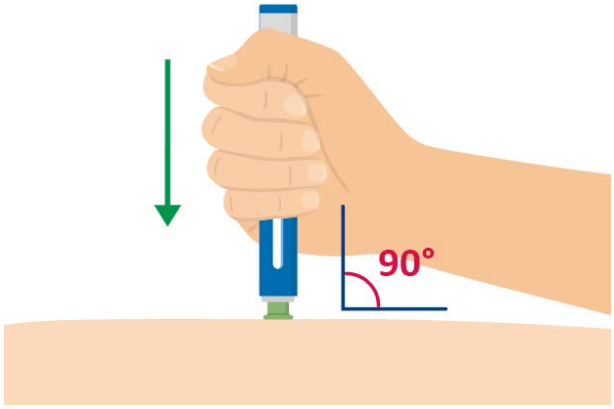
- Unikać skóry, która jest bolesna, na której występują siniaki, blizny, łuszczenie lub czerwone plamy.

5. Zdjąć przejrzystą nasadkę igły



Ostrożnie zdjąć ze wstrzykiwacza przejrzystą nasadkę igły z metalowym środkiem.
Normalne jest, że widocznych jest kilka kropel płynu wyciekających z igły.
Jeśli nasadka igły została zdjęta, zanim pacjent był gotowy do wykonania wstrzyknięcia, **nie należy zakładać z powrotem nasadki**. Mogłoby to spowodować wygięcie lub uszkodzenie igły. Pacjent mógłby przypadkowo się ukłuć lub zmarnować lek.

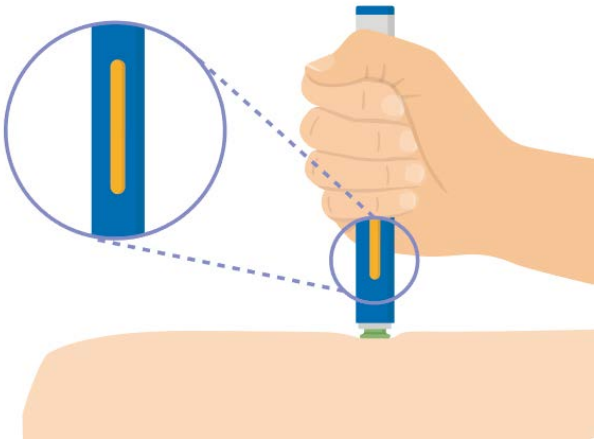
6. Przyłożyć zieloną podstawę, nacisnąć i przytrzymać



Przyłożyć zieloną podstawę prosto (pod kątem 90 stopni) do skóry i mocno docisnąć cały wstrzykiwacz, aby rozpocząć wstrzyknięcie.

- Po naciśnięciu rozpoczyna się wstrzyknięcie. Może być słyszalne pierwsze kliknięcie.

7. Nadal przytrzymywać



Wstrzykiwacz należy przytrzymywać na skórze, aż żółty wskaźnik wypełni okienko leku i przestanie się poruszać.

- Kilka sekund później może być słyszalne drugie kliknięcie.

8. Potwierdzić zakończenie i wyrzucić

Pacjent otrzymał dawkę, jeśli...

✓ *„Całe" okienko jest żółte*

✓ *Brak wycieku leku*
(mała kropla jest w porządku)

Po wstrzyknięciu leku Imraldi należy potwierdzić, że całe okienko leku jest żółte.
Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

- W razie wątpliwości, czy pacjent otrzymał prawidłową dawkę, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Imraldi 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
adalimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaże pacjentowi „Kartę Przypominającą dla Pacjenta", zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku Imraldi, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem podawania leku Imraldi dziecku i w trakcie leczenia. „Kartę Przypominającą dla Pacjenta" powinien mieć przy sobie opiekun dziecka lub dziecko w trakcie jego leczenia i przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu dziecku leku Imraldi.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonemu dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same jak u dziecka.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Imraldi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imraldi u dziecka
3. Jak stosować lek Imraldi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imraldi
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Imraldi i w jakim celu się go stosuje

Imraldi zawiera substancję czynną adalimumab, lek działający na układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu.

Imraldi przeznaczony jest do leczenia:
- wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów,
- zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych,
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży,
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży,
- choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży,
- zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży.

Substancja czynna leku Imraldi – adalimumab – jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które przyłączają się do określonego miejsca docelowego.

Miejscem docelowym adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Poprzez przyłączenie do TNFα lek Imraldi zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

<u>Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych</u>

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych są chorobami zapalnymi stawów, które zazwyczaj występują po raz pierwszy w dzieciństwie.

Imraldi jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą zapalną skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować 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.

Imraldi jest stosowany 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 młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest długi utrzymującą się 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 Imraldi jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży w wieku od 12 lat. Imraldi może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjent otrzyma lek Imraldi.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Imraldi jest stosowany wskazany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci mogą otrzymać najpierw inne leki. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita. Lek Imraldi jest stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Dziecko może otrzymać najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, dziecko otrzyma lek Imraldi w celu zmniejszenia nasilenia objawów zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek Imraldi jest stosowany w leczeniu 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 Imraldi działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imraldi u dziecka

Kiedy nie stosować leku Imraldi
- Jeśli dziecko ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u dziecka występuje ciężkie zakażenie, w tym gruźlica (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u dziecka występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u dziecka występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca u dziecka w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imraldi należy omówić to z lekarzem dziecka lub farmaceutą.

Reakcja alergiczna

- Jeśli u dziecka wystąpią **reakcje alergiczne** z takimi objawami, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Imraldi i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenie

- Jeśli u dziecka występuje **zakażenie**, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Imraldi należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Imraldi może się zwiększyć podatność dziecka na zakażenia. Zmniejszenie czynności płuc u dziecka może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie, inne zakażenia oportunistyczne (nietypowe zakażenia związane z osłabionym układem odpornościowym) i posocznica (zatrucie krwi). W rzadkich przypadkach zakażenia te mogą zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u dziecka takich objawów jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Imraldi.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących lek Imraldi obserwowano przypadki **gruźlicy**. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Imraldi lekarz sprawdzi, czy u dziecka nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez dziecko objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych przez dziecko chorób oraz 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 przez dziecko gruźlicy lub bliskich kontaktach dziecka z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli dziecko stosowało 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.

Podróże/nawracające zakażenie

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli dziecko mieszkało lub podróżowało w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w przeszłości u dziecka występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli dziecko jest nosicielem **wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)**, jeśli występuje u niego aktywne zakażenie HBV lub jeśli opiekun dziecka sądzi, że należy ono do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz dziecka powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek Imraldi może spowodować reaktywację zakażenia HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u dziecka przyjmującego inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja zakażenia HBV może zagrażać życiu.

Zabieg chirurgiczny lub stomatologiczny

- W przypadku planowanego u dziecka **zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego** należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu przez dziecko leku Imraldi. Lekarz może zalecić czasowe wstrzymanie stosowania leku Imraldi.

Choroba demielinizacyjna

- Jeśli u dziecka występuje lub rozwija się **choroba demielinizacyjna** (choroba atakująca warstwę ochronną wokół nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Imraldi lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u dziecka wystąpią takie objawy jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepionka

- Pewne **szczepionki** zawierają osłabione, ale żywe postaci bakterii lub wirusów wywołujących choroby, i tych szczepionek nie należy stosować w czasie przyjmowania leku Imraldi. Przed zastosowaniem u dziecka każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Imraldi przeprowadzono wszystkie szczepienia zaplanowane dla ich wieku. Jeśli kobieta otrzymuje lek Imraldi 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 Imraldi w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u dziecka otrzymującego lek Imraldi występuje **łagodna niewydolność serca**, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca dziecka w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia u niego nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy dziecko powinno otrzymywać lek Imraldi.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do wytwarzania niewystarczającej liczby komórek krwi do zwalczania zakażeń lub hamowania krwawienia. Jeśli u dziecka wystąpi nieustępująca **gorączka** lub **siniaki**, skłonność do **krwawień** lub **bladość** należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwór złośliwy

- U dzieci i dorosłych przyjmujących lek Imraldi lub inne leki blokujące TNFα w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje **nowotworów**. 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 dziecka przyjmującego lek Imraldi ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Imraldi zaobserwowano szczególny, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli dziecko przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę z lekiem Imraldi.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących lek Imraldi obserwowano przypadki **raka skóry niebędącego czerniakiem**. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe obszary uszkodzonej skóry, lub jeśli istniejące znamiona lub obszary uszkodzenia 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 TNFα. Jeśli dziecko choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNFα jest dla niego odpowiednie.

Zespół toczniopodobny

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Imraldi może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Lek Imraldi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi dziecka lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, których przyjmowanie planuje się u dziecka.

Lek Imraldi można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

U dziecka nie należy stosować równocześnie leku Imraldi i leków zawierających substancje czynne anakinra lub abatacept, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentka powinna rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Imraldi 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 adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.
- Lek Imraldi może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Imraldi w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.

Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Imraldi w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności".

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Imraldi może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Imraldi wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia (zwroty głowy) i zaburzenia widzenia.

Lek Imraldi zawiera sód i sorbitol

Sorbitol
Lek zawiera 20 mg sorbitolu w każdej fiolce. Jeżeli stwierdzono wcześniej u dziecka nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Sód
Lek awiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,8 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak stosować lek Imraldi

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z instrukcjami lekarza dziecka lub farmaceuty. W razie wątpliwości dotyczących instrukcji lub pytań należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty. Lekarz może przepisać lek Imraldi o innej mocy, jeśli inna dawka leku będzie wymagana u dziecka.

Dzieci i młodzież z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi to 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 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg. 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 leku Imraldi to dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi 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 Imraldi 40 mg co drugi tydzień, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat 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 dziecka może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu 1 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 dziecka może najpierw przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 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 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 Imraldi 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 Imraldi 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.

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 Imraldi wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.
Lekarz dziecka 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 Imraldi wynosi 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem.
Lekarz dziecka może również przepisać dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek Imraldi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Instrukcja dotycząca stosowania, patrz punkt 7.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imraldi

W razie przypadkowego wstrzyknięcia większej ilości płynu Imraldi lub w przypadku wstrzyknięcia leku Imraldi częściej niż to zalecono należy zgłosić się do lekarza dziecka lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu przez dziecko dawki większej niż wymagana. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne lub fiolkę leku, nawet jeśli są one puste.

Przyjęcie mniejszej niż zalecana dawki leku Imraldi

W razie przypadkowego wstrzyknięcia mniejszej ilości płynu Imraldi lub w przypadku wstrzyknięcia leku Imraldi rzadziej niż to zalecono należy zgłosić się do lekarza dziecka lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu przez dziecko większej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne lub fiolkę leku, nawet jeśli są one puste.

Pominięcie przyjęcia leku Imraldi

Jeśli opiekun dziecka zapomni wykonać wstrzyknięcie dziecku, powinien wstrzyknąć dawkę leku Imraldi, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy podać dziecku w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Imraldi

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Imraldi należy omówić z lekarzem dziecka. Po przerwaniu leczenia mogą powrócić objawy choroby dziecka.

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 przebieg. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować przez 4 miesiące i dłużej po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.

W razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów **należy pilnie zwrócić się o pomoc medyczną:**
- 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;
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być objawami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (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 mięśni.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia 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;
- objawy ucisku korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak (twardy obrzęk z zakrzepniętą krwią);
- 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;
- obrzęk (gromadzenie się płynu w organizmie, powodujące opuchliznę dotkniętych tkanek);
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 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);
- nowotwór złośliwy, w tym nowotwór złośliwy układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rodzaj nowotworu złośliwego skóry);

- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako choroba nazywana sarkoidozą);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia (uszkodzenie nerwów);
- 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 zakrzep 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 (nagromadzenie się tłuszczu w komórkach 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.

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 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, choroba, która może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- przedziurawienie jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- 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 może być określona 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 często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób):

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- małe stężenie wapnia we krwi;
- małe stężenie fosforanów we krwi;
- duże stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 z 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny.

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób):

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka lub farmaceucie. 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 Imraldi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie pudełka po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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 Imraldi

- Substancją czynną leku jest adalimumab.
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sorbitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Imraldi i co zawiera opakowanie

Lek Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce jest dostarczany w postaci przejrzystego do opalizującego i bezbarwnego do jasnobrązowego roztworu o objętości 0,8 ml.

Szklana fiolka z lekiem Imraldi zawiera roztwór adalimumabu. Jedno opakowanie zawiera 2 pudełka, w każdym 1 fiolka, 1 pusta jałowa strzykawka, 1 igła, 1 nasadka na fiolkę i 2 gaziki nasączone alkoholem.

Lek Imraldi jest dostępny w fiolce, ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

Wytwórca
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandia

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel.: +370 5 259 6176

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel.: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel.: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel.: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel.: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel.: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel.: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel.: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel.: + 371 68 688 158

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel.: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel.: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel.: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel.: +46 8 594 113 60

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

7. Instrukcja użycia

Poniższe instrukcje objaśniają jak wstrzykiwać lek Imraldi. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności. Lekarz lub pielęgniarka nauczą opiekuna dziecka lub dziecko jak wykonać wstrzyknięcie i jaką dawkę podać. Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

Niewykonanie następujących czynności, zgodnie z podanym opisem, może spowodować zanieczyszczenie, które może doprowadzić do zakażenia u dziecka.

Leku nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z żadnymi innymi lekami.

Postępowanie z fiolką

Przechowywanie fiolki
- Fiolkę należy przechowywać w lodówce, ale nie zamrażać jej.
- Fiolkę należy trzymać w pudełku, chroniąc ją przed światłem.
- Fiolkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Usuwanie fiolki
- Każdej fiolki należy używać tylko jeden raz. Nigdy nie używać ponownie fiolki ani jej składników.
- Należy natychmiast wyrzucić fiolkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

- Do wstrzyknięcia należy wybrać obszar tkanki tłuszczowej:
  Obszary tkanki tłuszczowej, takie jak brzuch, są zazwyczaj najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia. Obszary tkanki tłuszczowej można łatwiej uchwycić i są dobre do prawidłowego wprowadzania igły.
- Za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia:
  Podczas wyboru miejsca wstrzyknięcia należy wybierać obszar, który nie był niedawno nakłuty, aby uniknąć bolesności i siniaków.
- Powoli nacisnąć tłok:
  Czasami szybkie wstrzyknięcia mogą być bolesne. Jeśli tłok strzykawki jest naciskany powoli, wstrzyknięcie może być bardziej komfortowe.

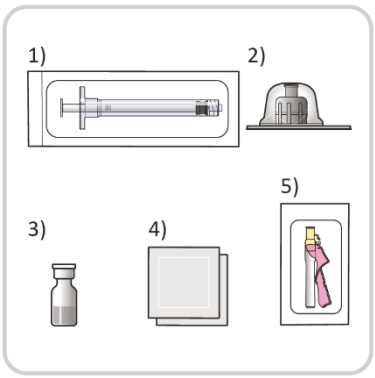
Jak wstrzykiwać fiolką

1) Przygotowanie

- Należy upewnić się, że wiemy jaka jest właściwa ilość (objętość) leku, którą należy podać. Jeśli nie wiemy jaka to ilość, należy **PRZERWAĆ PRZYGOTOWANIA** i skontaktować się z lekarzem, aby uzyskać odpowiednią instrukcję.
- Potrzebny będzie specjalny pojemnik na odpady, taki jak pojemnik na igły do zastrzyków lub inny zgodnie z instrukcjami pielęgniarki, lekarza lub farmaceuty. Pojemnik umieścić na blacie, na którym będzie przygotowywany lek.
- Umyć dokładnie ręce.
- Z opakowania wyjąć jedno pudełko zawierające jedną strzykawkę, jedną nasadkę na fiolkę, jedną fiolkę, dwa gaziki nasączone alkoholem i jedną igłę. Jeśli w opakowaniu znajduje się drugie pudełko z zestawem do następnego wstrzyknięcia, należy natychmiast ponownie umieścić je w lodówce.

- Sprawdzić termin ważności na pudełku, którego zawartość mamy użyć. **NIE** stosować żadnego z elementów zestawu po upływie terminu ważności umieszczonego na pudełku.
- Poszczególne elementy zestawu ułożyć na czystej powierzchni, **NIE** wyjmować poszczególnych elementów zestawu z opakowań, w których się znajdują.

o 1) Jedna 1 ml strzykawka
o 2) Jedna nasadka na fiolkę
o 3) Jedna fiolka leku Imraldi do wstrzykiwań do stosowania u dzieci
o 4) Dwa waciki nasączone alkoholem
o 5) Jedna igła

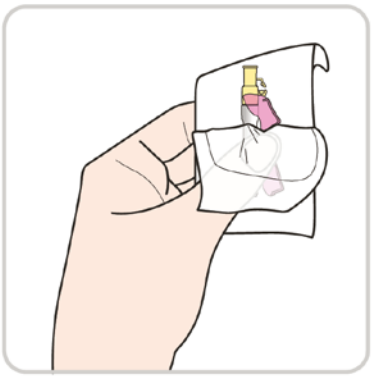


- Lek Imraldi jest przezroczystym do opalizującego i bezbarwnym jasnobrązowego płynem. **NIE** stosować, jeśli płyn nie jest przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego lub zawiera cząstki stałe.

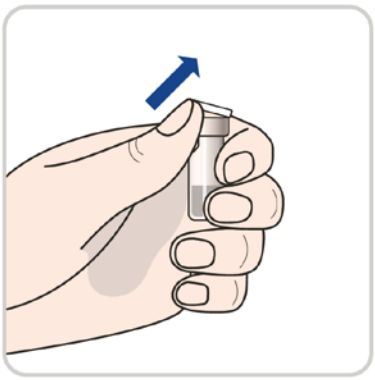
2) Przygotowanie dawki leku Imraldi do wstrzyknięcia

Zasady ogólne: Przed wykonaniem wstrzyknięcia **NIE** usuwać żadnego z wykorzystanych elementów zestawu.

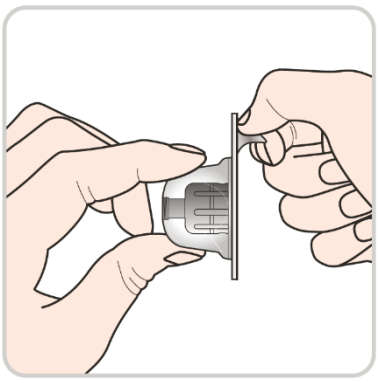
- Przygotować igłę częściowo odlepiając folię i otwierając opakowanie w końcu znajdującym się najbliżej żółtej złączki igły. Otworzyć opakowanie na tyle, aby odsłonić żółtą złączkę igły. Położyć opakowanie przezroczystą stroną do góry.



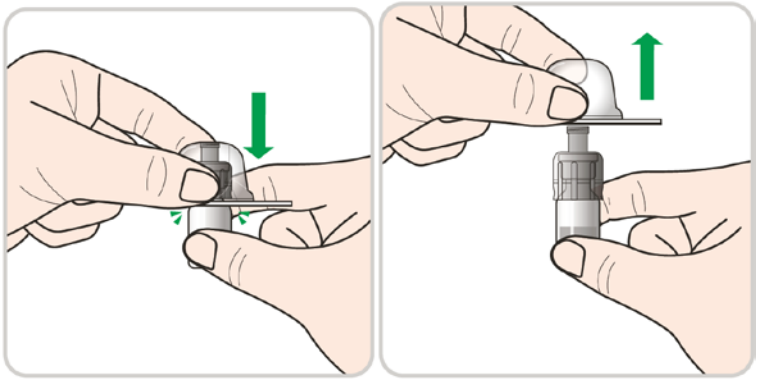
- Ściągnąć z fiolki biały plastikowy kapsel i odsłonić wierzch korka fiolki.



- Użyć jednego z gazików nasączonych alkoholem do przetarcia korka fiolki. **NIE** dotykać korka fiolki po przetarciu gazikiem nasączonym alkoholem.
- Odlepić przykrywkę z opakowania zawierającego nasadkę na fiolkę, ale nie wyjmować nasadki.



- Uchwycić fiolkę trzymając ją korkiem do góry.
- Pozostawiając nasadkę na fiolkę w przezroczystym opakowaniu, przymocować ją do korka fiolki naciskając tak długo aż nasadka zaskoczy.
- Po upewnieniu się, że nasadka jest przymocowana do fiolki, zdjąć opakowanie z nasadki.
- Delikatnie postawić fiolkę z nasadką na czystym blacie. Uważać, aby się nie przewróciła. **NIE** dotykać nasadki.

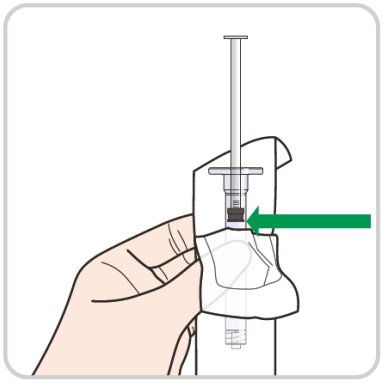


- Przygotować strzykawkę częściowo odlepiając folię i otwierając opakowanie w końcu znajdującym się najbliżej białego tłoka strzykawki.
- Otworzyć opakowanie tak, aby odsłonić biały tłok strzykawki, ale nie wyjmować strzykawki z opakowania.
- Uchwycić opakowanie ze strzykawką i **POWOLI** odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,1 ml poza przepisaną dawkę (na przykład, jeśli przepisana dawka wynosi 0,5 ml, odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,6 ml). Bez względu na wielkość przepisanej dawki **NIGDY** nie odciągać tłoka dalej niż do oznakowania 0,9 ml.
- Objętość przepisanej dawki należy nabrać później.

- **NIE** wyciągać całego tłoka ze strzykawki.

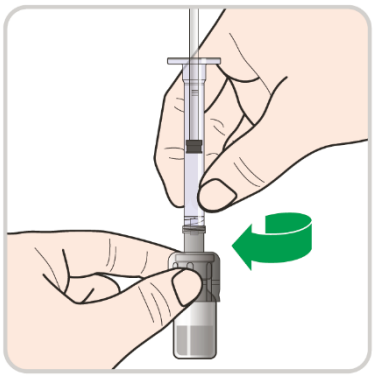
UWAGA:

Jeśli biały tłok zostanie całkowicie wyciągnięty ze strzykawki, należy wyrzucić strzykawkę i skontaktować się z dostawcą leku Imraldi, aby otrzymać nową strzykawkę. **NIE** podejmować próby ponownego wprowadzenia białego tłoka do strzykawki.

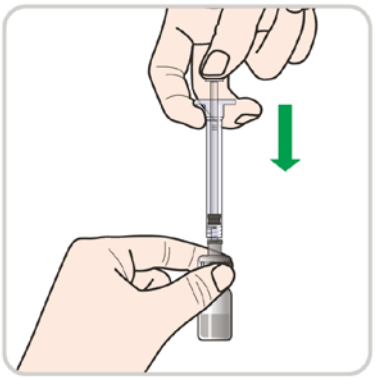


Dawka + 0,1 ml

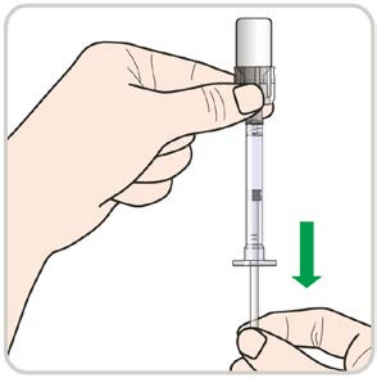
- **NIE** posługiwać się białym tłokiem, aby wyjąć strzykawkę z opakowania. Uchwycić strzykawkę w części kalibrowanej i wyciągnąć strzykawkę z opakowania. W żadnym momencie **NIE** odkładać strzykawki.
- Mocno przytrzymując nasadkę na fiolce, wprowadzić końcówkę strzykawki do nasadki i jedną ręką przekręcać strzykawkę zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż zostanie dobrze osadzona. **NIE** dociskać zbyt mocno.



- Trzymając fiolkę wepchnąć biały tłok do końca. Ta czynność jest bardzo ważna podczas nabrania odpowiedniej dawki leku. Utrzymując biały tłok w strzykawce, należy odwrócić fiolkę i strzykawkę dnem do góry.



- **POWOLI** odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,1 ml poza przepisaną dawkę. Jest to ważne dla nabrania odpowiedniej dawki leku. Objętość przepisanej dawki zostanie ustalona w czynności 4 (Przygotowanie dawki). Jeśli przepisana dawka wynosi 0,5 ml, należy odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,6 ml. Widać jak płynny lek przechodzi z fiolki do strzykawki.



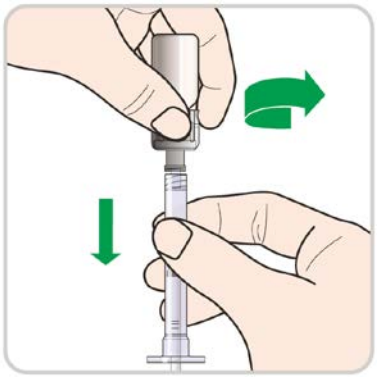
- Wepchnąć z powrotem biały tłok, aby wprowadzić płynny lek z powrotem do fiolki. Ponownie **POWOLI** odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,1 ml poza przepisaną dawkę, co jest ważne dla nabrania odpowiedniej dawki i aby zapobiec pojawieniu się w płynnym leku pęcherzyków powietrza lub wypełnionych powietrzem przestrzeni. Objętość przepisanej dawki zostanie ustalona w czynności 4 (Przygotowanie dawki).

- Jeśli w płynnym leku w strzykawce widoczne są pęcherzyki powietrza lub wypełnione powietrzem przestrzenie, proces można powtórzyć do 3 razy. **NIE** potrząsać strzykawką.

UWAGA:

Jeśli biały tłok zostanie całkowicie wyciągnięty ze strzykawki, należy wyrzucić strzykawkę i skontaktować się z dostawcą leku Imraldi, aby otrzymać nową strzykawkę. **NIE** podejmować próby ponownego wprowadzenia białego tłoka do strzykawki.

- Trzymając strzykawkę w części kalibrowanej w pozycji pionowej, usunąć nasadkę wraz z fiolką odkręcając nasadkę drugą ręką. Należy się upewnić, że nasadka z fiolką zostały usunięte ze strzykawki. **NIE** dotykać końcówki strzykawki.

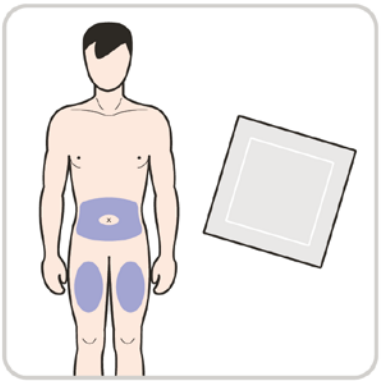


- Jeśli w pobliżu końcówki strzykawki widoczny jest duży pęcherzyk powietrza lub wypełniona powietrzem przestrzeń, należy **POWOLI** przesuwać biały tłok, aż do momentu pojawienia się płynu w końcówce strzykawki. **NIE** przesuwać białego tłoka poza położenie oznaczające przepisaną dawkę.
- Na przykład, jeśli przepisana dawka wynosi 0,5 ml, **NIE** przesuwać białego tłoka poza położenie oznakowane 0,5 ml.
- Należy sprawdzić czy objętość płynu pozostałego w strzykawce jest co najmniej równa objętości przepisanej dawki. Jeśli pozostała objętość jest mniejsza niż objętość przepisanej dawki, **NIE** używać strzykawki i skontaktować się z lekarzem.
- Wolną ręką chwycić opakowanie z igłą, żółtym łącznikiem igły do dołu.
- Trzymając strzykawkę do góry, wprowadzić końcówkę strzykawki do żółtego łącznika igły i przekręcić strzykawkę jak to pokazuje strzałka na rysunku, aż będzie stabilna. Igła jest teraz umocowana w strzykawce.

- Zdjąć opakowanie igły, ale **NIE** usuwać przezroczystej osłonki igły.
- Umieścić strzykawkę na czystej powierzchni blatu. Natychmiast rozpocząć przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i dawki.

3) Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

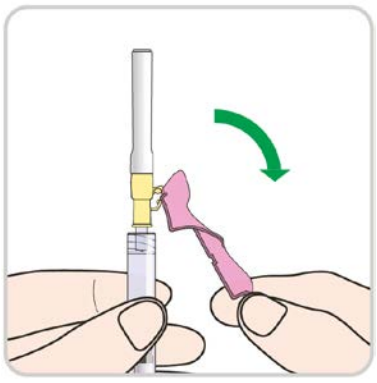
- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu (z wyjątkiem obszaru wokół pępka). **NIE** wykonywać wstrzyknięcia w tym samym miejscu co ostatnim razem.
- Nowe miejsce wstrzyknięcia powinno się znajdować w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.



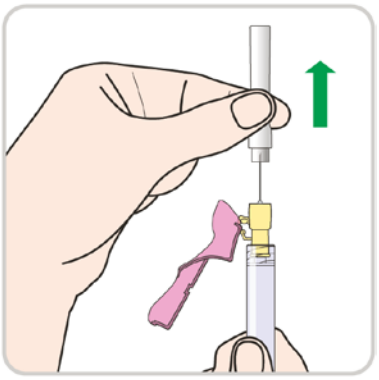
- **NIE** wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest jest bolesna, posiniaczona, z bliznami, łuszcząca się lub ma czerwone plamy. Może to być oznaką zakażenia i dlatego należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Aby zmniejszyć możliwość zakażenia, przetrzeć miejsce wstrzyknięcia innym gazikiem nasączonym alkoholem. **NIE** dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

4) Przygotowanie dawki

- Uchwycić strzykawkę w pozycji igłą do góry.
- Drugą ręką pociągnąć różową osłonkę igły w kierunku strzykawki.



- Usunąć przezroczystą osłonkę igły pociągając prosto do góry drugą ręką.

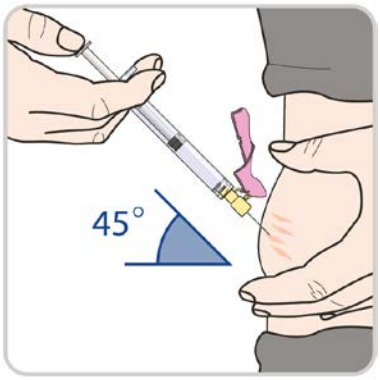


- Igła jest czysta.
- **NIE** dotykać igły.
- **NIE** odkładać strzykawki w żadnym momencie po zdjęciu przezroczystej osłonki igły.
- **NIE** próbować ponownie nałożyć przezroczystej osłonki na igłę.
- Trzymać strzykawkę na poziomie oczu, igłą do góry, aby wyraźnie zobaczyć ilość leku w strzykawce. Uważać, aby nie prysnąć płynnym lekiem do oka.
- Sprawdzić powtórnie ilość przepisanego leku.

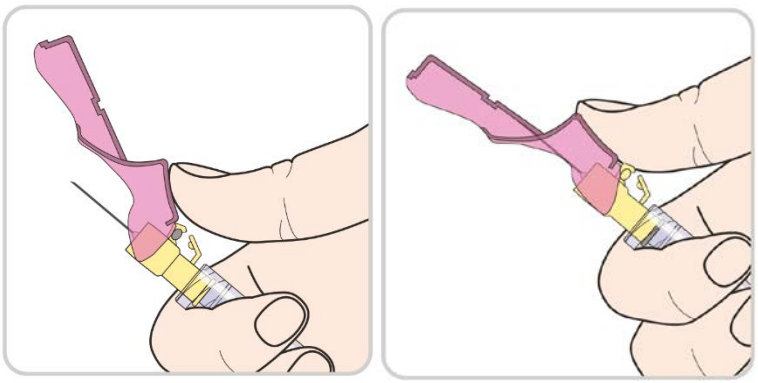
- Delikatnie wpychać biały tłok do strzykawki, aż do momentu kiedy ilość płynu w strzykawce będzie równa ilości przepisanej. Nadmiar płynu może ulać się ze strzykawki podczas naciskania białego tłoka. **NIE** wycierać igły lub strzykawki.

5) Wstrzykiwanie leku Imraldi

- Wolną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.
- W drugiej ręce trzymać strzykawkę pod kątem 45º do powierzchni ciała.
- Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w skórę.
- Zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Naciskać biały tłok strzykawki, aby wstrzyknąć płynny lek, aż do opróżnienia strzykawki.
- Kiedy strzykawka jest pusta, wyjąć igłę ze skóry, trzymając ją pod tym samym kątem jak podczas wprowadzania.



- Delikatnie nałożyć różową osłonkę na igłę i osadzić w miejscu. Odłożyć strzykawkę z igłą na blat. **NIE** nakładać ponownie przezroczystej osłonki na igłę.



- Przy pomocy gazika uciskać miejsce wstrzyknięcia przez 10 sekund. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** trzeć miejsca wstrzyknięcia. Można użyć przylepca z opatrunkiem.

6) Wyrzucanie elementów zestawu

- Potrzebny będzie specjalny pojemnik na odpady, taki jak pojemnik na igły do zastrzyków lub inny zgodnie z instrukcjami pielęgniarki, lekarza lub farmaceuty.
- Umieścić strzykawkę z igłą, fiolkę i nasadkę na fiolkę w specjalnym pojemniku na igły do zastrzyków. **NIE** usuwać elementów zestawu z odpadkami domowymi.
- **W ŻADNYM WYPADKU NIE WOLNO** ponownie używać strzykawki, igły, fiolki i nasadki na fiolkę.
- Przez cały czas trzymać specjalny pojemnik w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Wyrzucić wszystkie inne zużyte elementy zestawu z odpadkami domowymi.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Imraldi 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 przekaże pacjentowi „Kartę Przypominającą dla Pacjenta", zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku Imraldi, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „Kartę Przypominającą dla Pacjenta" pacjent powinien mieć przy sobie w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Imraldi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imraldi
3. Jak stosować lek Imraldi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imraldi
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Imraldi i w jakim celu się go stosuje

Imraldi zawiera substancję czynną adalimumab, lek działający na układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu.

Imraldi przeznaczony jest do leczenia:
- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów,
- zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych,
- zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- łuszczycy,
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych,
- choroby Leśniowskiego-Crohna,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka.

Substancja czynna leku Imraldi – adalimumab – jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które przyłączają się do określonego miejsca docelowego.

Miejscem docelowym adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Poprzez przyłączenie do TNFα lek Imraldi zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek Imraldi można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Imraldi może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Imraldi stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz uzna, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Imraldi.

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 występują po raz pierwszy w dzieciństwie.

Imraldi jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub 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.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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.

Imraldi jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Imraldi może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą zapalną skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować 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.

Imraldi jest stosowany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Imraldi jest także stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży o masie ciała 30 kg i powyżej, 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 długo utrzymującą się 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 Imraldi jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Imraldi może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjent otrzyma lek Imraldi.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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 Imraldi jest stosowany w leczeniu:
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem 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 Imraldi działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imraldi

Kiedy nie stosować leku Imraldi
- 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 gruźlica (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 poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imraldi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcja alergiczna

- 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 Imraldi i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenie

- Jeśli u pacjenta występuje **zakażenie**, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Imraldi należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Imraldi może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zmniejszenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie, inne zakażenia oportunistyczne (nietypowe zakażenia związane z osłabionym układem odpornościowym) i posocznica (zatrucie krwi). W rzadkich przypadkach zakażenia te 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 Imraldi.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących lek Imraldi obserwowano przypadki **gruźlicy**. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Imraldi 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 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 stosował 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.

Podróże/nawracające zakażenie

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent jest nosicielem **wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)**, jeśli występuje u niego aktywne zakażenie HBV lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek Imraldi może spowodować reaktywację zakażenia HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja zakażenia HBV może zagrażać życiu.

Wiek powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Imraldi. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Imraldi. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Zabieg chirurgiczny lub stomatologiczny

- W przypadku planowanego **zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego** należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leku Imraldi. Lekarz może zalecić czasowe wstrzymanie stosowania leku Imraldi.

Choroba demielinizacyjna

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się **choroba demielinizacyjna** (choroba atakująca warstwę ochronną wokół nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Imraldi lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepionka

- Pewne **szczepionki** zawierają osłabione, ale żywe postaci bakterii lub wirusów wywołujących choroby, i tych szczepionek nie należy stosować w czasie przyjmowania leku Imraldi. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Imraldi przeprowadzono wszystkie szczepienia zaplanowane dla ich wieku. Jeśli kobieta otrzymuje lek Imraldi 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 Imraldi w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Imraldi występuje **łagodna niewydolność serca**, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej 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 prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Imraldi.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do wytwarzania niewystarczającej liczby komórek krwi do zwalczania zakażeń lub hamowania krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca **gorączka** lub **siniaki**, skłonność do **krwawień** lub **bladość** należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwór złośliwy

- U dzieci i dorosłych przyjmujących lek Imraldi lub inne leki blokujące TNFα w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje **nowotworów**. 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 Imraldi, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Imraldi zaobserwowano szczególny, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę z lekiem Imraldi.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących lek Imraldi obserwowano przypadki **raka skóry niebędącego czerniakiem**. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe obszary uszkodzonej skóry, lub jeśli istniejące znamiona lub obszary uszkodzenia 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 TNFα. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNFα jest dla niego odpowiednie.

Zespół toczniopodobny

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Imraldi może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy jak, uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Dzieci i młodzież

- Nie podawać leku Imraldi dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku poniżej 2 lat.
- Nie stosować ampułko-strzykawki 40 mg, jeśli zalecane są dawki inne niż 40 mg.

Lek Imraldi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Imraldi można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku Imraldi i leków zawierających substancje czynne anakinra lub abatacept, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentka powinna rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Imraldi 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 adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.
- Lek Imraldi może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Imraldi w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Imraldi w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Imraldi może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Imraldi wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia (zwroty głowy) i zaburzenia widzenia.

Lek Imraldi zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,4 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Imraldi

Ten lek należy zawsze stosować 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 Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza jest dostępny tylko jako dawka 40 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie leku Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza dzieciom i młodzieży wymagającym mniej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne postaci oferujące taką możliwość.

Lek Imraldi 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 adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Imraldi nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Imraldi.

Jeśli podczas stosowania leku Imraldi w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu 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 10 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi to 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 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi to 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą 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 Imraldi należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. Jeśli działanie tej dawki nie będzie zadowalające, 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 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg. 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 leku Imraldi to dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg. 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 Imraldi 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 Imraldi 40 mg co drugi tydzień, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni 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 szybszego działania, 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 lat 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. Jeśli działanie tej dawki nie będzie zadowalające, 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 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 lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku Imraldi u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg w tygodniu 0 (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), w 2. tygodniu, a następnie 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkowanie 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 Imraldi to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu ednej 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 Imraldi 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

Zwykle stosowane dawkowanie u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym 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 Imraldi tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku Imraldi można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Imraldi 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 Imraldi wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz dziecka 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 Imraldi 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 Imraldi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Instrukcja dotycząca stosowania, patrz punkt 7.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imraldi

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Imraldi częściej niż to zalecono, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu dawki większej niż wymagana. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Imraldi

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Imraldi, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Imraldi

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Imraldi należy omówić z lekarzem. Po przerwaniu leczenia 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 przebieg. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować przez 4 miesiące i dłużej po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.

W razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów **należy pilnie zwrócić się o pomoc medyczną:**
- 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;
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być objawami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (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 mięśni.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia 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;
- objawy ucisku korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak (twardy obrzęk z zakrzepniętą krwią);
- 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;
- obrzęk (gromadzenie się płynu w organizmie, powodujące opuchliznę dotkniętych tkanek);
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 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);
- nowotwór złośliwy, w tym nowotwór złośliwy układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rodzaj nowotworu złośliwego skóry);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako choroba nazywana sarkoidozą);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia (uszkodzenie nerwów);
- 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 zakrzep 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 (nagromadzenie się tłuszczu w komórkach 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.

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 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, choroba, która może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- przedziurawienie jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;

- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- 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 może być określona 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 często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób):

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- małe stężenie wapnia we krwi;
- małe stężenie fosforanów we krwi;
- duże stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 z 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny.

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób):

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. 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 Imraldi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie pudełka po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem Imraldi można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) nie dłużej niż przez 31 dni (ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywaną w temperaturze pokojowej ampułko-strzykawkę należy bezwzględnie zużyć w ciągu 31 dni lub wyrzucić, nawet wtedy, gdy zostanie na powrót umieszczona w lodówce.
Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampułko-strzykawki z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

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 Imraldi

- Substancją czynną leku jest adalimumab.
- Pozostałe składniki to: sodu fosforan jednozasadowy jednowodny, sodu fosforan dwuzasadowy siedmiowodny, kwas bursztynowy, sodu bursztynian dwuzasadowy, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, mannitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Imraldi i co zawiera opakowanie

Lek Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostarczany w postaci przejrzystego do opalizującego i bezbarwnego do jasnobrązowego roztworu o objętości 0,4 ml.

Lek Imraldi jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4 lub 6 ampułko-strzykawek (szkło typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, sztywną osłonką, gumowym tłokiem, trzonem tłoka, korpusem samoosłaniającym i kołnierzem na palce do stosowania przez pacjenta i 2, 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem, które są dołączone do opakowań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft
Holandia

Wytwórca
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandia

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel.: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel.: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel.: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel.: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel.: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel.: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel.: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel.: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel.: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel.: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel.: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel.: + 371 68 688 158

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel.: +46 8 594 113 60

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

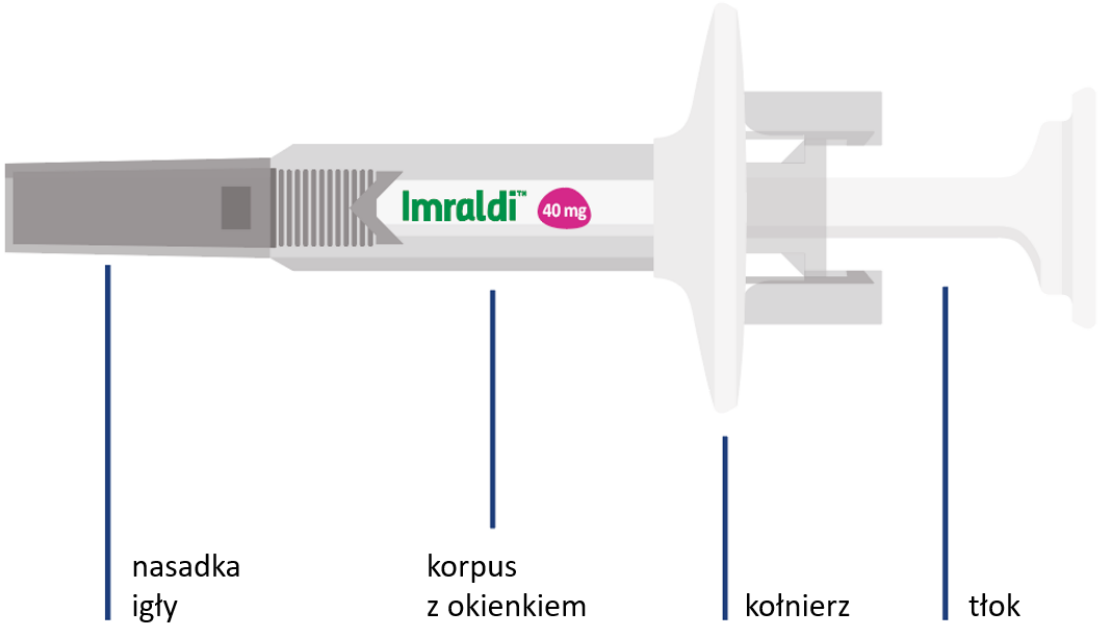
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

7. Instrukcja użycia

Należy dokładnie przeczytać instrukcję, a wkrótce wstrzykiwanie stanie się rutynową czynnością.

- Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę, aby pokazali pacjentowi, jak stosować ampułko-strzykawkę. Lekarz lub pielęgniarka powinni upewnić się, że pacjent potrafi prawidłowo stosować strzykawkę.

Ampułko-strzykawka zawierająca pojedynczą dawkę



Po naciśnięciu tłoka całkowicie do dołu igła schowa się, aby zapobiec ukłuciu igłą.

Postępowanie z ampułko-strzykawką

Przechowywanie strzykawki

- Strzykawkę należy przechowywać w lodówce, ale nie zamrażać jej.
- Strzykawkę należy trzymać w pudełku, chroniąc ją przed światłem.
- Strzykawkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Usuwanie strzykawki

- Każdej strzykawki należy używać tylko jeden raz. Nigdy nie używać ponownie strzykawki.
- Należy natychmiast wyrzucić strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Środki ostrożności

- Jeśli strzykawka upadła z NAŁOŻONĄ nasadką, można użyć strzykawki.
  Jeśli strzykawka upadła ze ZDJĘTĄ nasadką, nie należy jej używać. Igła może być brudna lub uszkodzona.
- Nie używać uszkodzonej strzykawki.

Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

- Do wstrzyknięcia należy wybrać obszar tkanki tłuszczowej:
  Obszary tkanki tłuszczowej, takie jak brzuch, są zazwyczaj najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia. Obszary tkanki tłuszczowej można łatwiej uchwycić i są dobre do prawidłowego wprowadzania igły.
- Za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia:
  Podczas wyboru miejsca wstrzyknięcia należy wybierać obszar, który nie był niedawno nakłuty, aby uniknąć bolesności i siniaków.
- Powoli nacisnąć tłok:
  Czasami szybkie wstrzyknięcia mogą być bolesne. Jeśli tłok strzykawki jest naciskany powoli, wstrzyknięcie może być bardziej komfortowe.

Jak wstrzykiwać ampułko-strzykawką

1. Zebrać potrzebne materiały

Umieścić ampułko-strzykawkę i gaziki nasączone alkoholem na czystej, suchej powierzchni.

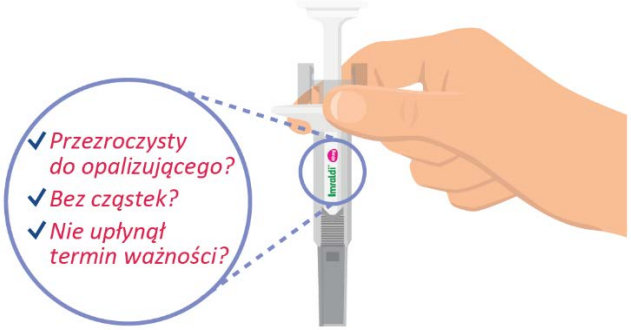
- Należy pamiętać o umyciu rąk!
- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

2. Odczekać 15-30 minut

Odczekać 15-30 minut, aby ampułko-strzykawka osiągnęła temperaturę pokojową, co pomoże zmniejszyć ból podczas wstrzyknięcia.

- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

3. Skontrolować lek i termin ważności



Należy zawsze upewniać się, że lek jest przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego, pozbawiony cząstek i że nie upłynął jego termin ważności. Jeśli lek nie jest przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego ani pozbawiony cząstek lub jeśli upłynął jego termin ważności, nie należy go używać.
Może być widoczny jeden lub więcej pęcherzyków i jest to w porządku. Nie ma konieczności jego usuwania.

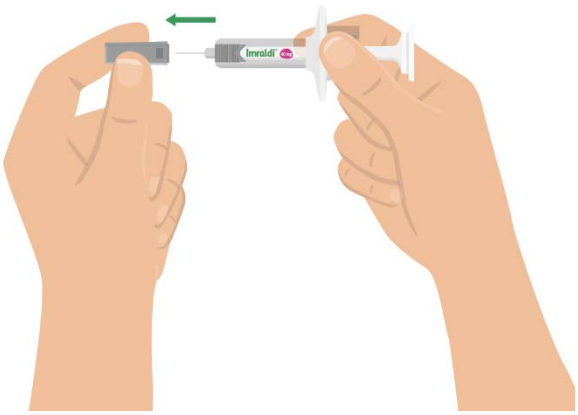
- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

4. Wybrać miejsce wstrzyknięcia i oczyścić skórę

Wybrać miejsce wstrzyknięcia na ciele. Brzuch (z wyjątkiem okolicy wokół pępka) lub uda są najlepszymi miejscami.
Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem. Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

- Unikać skóry, która jest bolesna, na której występują siniaki, blizny, łuszczenie lub czerwone plamy.

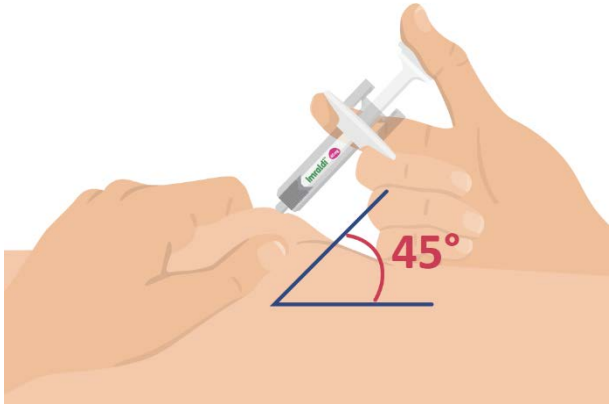
5. Zdjąć nasadkę igły



Ostrożnie zdjąć nasadkę igły.
Normalne jest, że widocznych jest kilka kropel płynu wyciekających z igły.

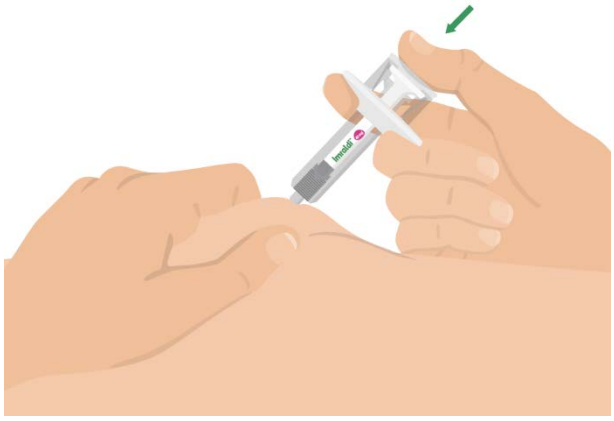
Jeśli nasadka igły została zdjęta, zanim pacjent był gotowy do wykonania wstrzyknięcia, **nie należy zakładać z powrotem nasadki**. Mogłoby to spowodować wygięcie lub uszkodzenie igły. Pacjent mógłby przypadkowo się ukłuć lub zmarnować lek.

6. Ścisnąć skórę i wprowadzić igłę



Delikatnie ścisnąć skórę i wprowadzić igłę na całą głębokość.

7. Nacisnąć tłok do samego końca



Strzykawkę należy trzymać bez ruchu i nacisnąć tłok całkowicie do dołu.
Następnie podnieść kciuk, aby igła mogła się schować do korpusu strzykawki.

8. Wyjąć strzykawkę i wyrzucić

Odsunąć strzykawkę od skóry.
Po wstrzyknięciu leku Imraldi należy upewnić się, że igła schowała się i natychmiast wyrzucić zużytą strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

- W razie wątpliwości, czy pacjent otrzymał prawidłową dawkę, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
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 przekaże pacjentowi „Kartę Przypominającą dla Pacjenta", zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku Imraldi, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „Kartę Przypominającądla Pacjenta" pacjent powinien mieć przy sobie w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Imraldi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imraldi
3. Jak stosować lek Imraldi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imraldi
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Imraldi i w jakim celu się go stosuje

Imraldi zawiera substancję czynną adalimumab, lek działający na układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu.

Imraldi przeznaczony jest do leczenia:
- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów,
- zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych,
- zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- łuszczycy,
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych,
- choroby Leśniowskiego-Crohna,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka.

Substancja czynna leku Imraldi – adalimumab – jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które przyłączają się do określonego miejsca docelowego.

Miejscem docelowym adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Poprzez przyłączenie do TNFα lek Imraldi zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek Imraldi można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Imraldi może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Imraldi stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz uzna, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Imraldi.

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 występują po raz pierwszy w dzieciństwie.

Imraldi jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub 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.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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.

Imraldi jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Imraldi może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą zapalną skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować 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.

Imraldi jest stosowany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Imraldi jest także stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży o masie ciała 30 kg i powyżej, 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 długo utrzymującą się 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 Imraldi jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Imraldi może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjent otrzyma lek Imraldi.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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.

Imraldi jest stosowany 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. Jeśli leki te nie działają wystarczająco dobrze, pacjenci otrzymają lek Imraldi 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 Imraldi jest stosowany w leczeniu:
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem 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 Imraldi działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imraldi

Kiedy nie stosować leku Imraldi
- 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 gruźlica (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 poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imraldi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcja alergiczna

- 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 Imraldi i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenie

- Jeśli u pacjenta występuje **zakażenie**, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Imraldi należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Imraldi może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zmniejszenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie, inne zakażenia oportunistyczne (nietypowe zakażenia związane z osłabionym układem odpornościowym) i posocznica (zatrucie krwi). W rzadkich przypadkach zakażenia te 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 Imraldi.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących lek Imraldi obserwowano przypadki **gruźlicy**. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Imraldi 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 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 stosował 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.

Podróże/nawracające zakażenie

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent jest nosicielem **wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)**, jeśli występuje u niego aktywne zakażenie HBV lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek Imraldi może spowodować reaktywację zakażenia HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja zakażenia HBV może zagrażać życiu.

Wiek powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Imraldi. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Imraldi. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Zabieg chirurgiczny lub stomatologiczny

- W przypadku planowanego **zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego** należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leku Imraldi. Lekarz może zalecić czasowe wstrzymanie stosowania leku Imraldi.

Choroba demielinizacyjna

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się **choroba demielinizacyjna** (choroba atakująca warstwę ochronną wokół nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje czy można u niego zastosować lek Imraldi lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepionka

- Pewne **szczepionki** zawierają osłabione, ale żywe postaci bakterii lub wirusów wywołujących choroby, i tych szczepionek nie należy stosować w czasie przyjmowania leku Imraldi. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Imraldi przeprowadzono wszystkie szczepienia zaplanowane dla ich wieku. Jeśli kobieta otrzymuje lek Imraldi 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 Imraldi w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Imraldi występuje **łagodna niewydolność serca**, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o

poważnej 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 prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Imraldi.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do wytwarzania niewystarczającej liczby komórek krwi do zwalczania zakażeń lub hamowania krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca **gorączka** lub **siniaki**, skłonność do **krwawień** lub **bladość** należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwór złośliwy

- U dzieci i dorosłych przyjmujących lek Imraldi lub inne leki blokujące TNFα w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje **nowotworów**. 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 Imraldi, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Imraldi zaobserwowano szczególny, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę z lekiem Imraldi.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących lek Imraldi obserwowano przypadki **raka skóry niebędącego czerniakiem**. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe obszary uszkodzonej skóry, lub jeśli istniejące znamiona lub obszary uszkodzenia 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 TNFα. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNFα jest dla niego odpowiednie.

Zespół toczniopodobny

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Imraldi może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy jak, uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Dzieci i młodzież

- Nie podawać leku Imraldi dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku poniżej 2 lat.
- Nie stosować wstrzykiwacza 40 mg, jeśli zalecane są dawki inne niż 40 mg.

Lek Imraldi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Imraldi można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku Imraldi i leków zawierających substancje czynne anakinra lub abatacept, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. Nie zaleca się skojarzenia

leku Imraldi z anakinrą lub abataceptem ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentka powinna rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Imraldi 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 adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.
- Lek Imraldi może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Imraldi w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Imraldi w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Imraldi może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Imraldi wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia (zwroty głowy) i zaburzenia widzenia.

Lek Imraldi zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,4 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Imraldi

Ten lek należy zawsze stosować 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 Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza jest dostępny tylko jako dawka 40 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie leku Imraldi w postaci ampułko-strzykawki i wstrzykiwacza dzieciom i młodzieży wymagającym mniej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne postaci oferujące taką możliwość.

Lek Imraldi 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 adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Imraldi nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Imraldi.

Jeśli podczas stosowania leku Imraldi w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu 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 10 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi to 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 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi to 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą 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 Imraldi należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. Jeśli działanie tej dawki nie będzie zadowalające, 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 15 kg i mniej do 30 kg

Zalecana dawka leku Imraldi to dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg. 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 leku Imraldi to dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg. 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 co najmniej 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Imraldi 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 Imraldi 40 mg co drugi tydzień, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni 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 szybszego działania, 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. Jeśli dawka ta nie działa wystarczająco dobrze, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat 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. Jeśli działanie tej dawki nie będzie zadowalające, 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 dawki 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 dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby) dwa tygodnie później.

Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. Jeśli dawka ta nie działa wystarczająco dobrze, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku Imraldi u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg w tygodniu 0 (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby) w 2. tygodniu, a następnie 40 mg co drugi tydzień. Jeśli dawka ta nie działa wystarczająco dobrze, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co 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 Imraldi 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 Imraldi 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

Zwykle stosowane dawkowanie u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 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 Imraldi tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku Imraldi można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Imraldi 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 Imraldi wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz dziecka może również przepisać dziecku 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 Imraldi 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 Imraldi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Instrukcja dotycząca stosowania, patrz punkt 7.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imraldi

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Imraldi częściej niż to zalecono, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu dawki większej niż wymagana. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Imraldi

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Imraldi, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Imraldi

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Imraldi należy omówić z lekarzem. Po przerwaniu leczenia 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 przebieg. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować przez 4 miesiące i dłużej po ostatnim wstrzyknięciu leku Imraldi.

W razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów **należy pilnie zwrócić się o pomoc medyczną:**
- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku 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;
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być objawami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (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 mięśni.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);

- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia 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;
- objawy ucisku korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak (twardy obrzęk z zakrzepniętą krwią);
- 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;
- obrzęk (gromadzenie się płynu w organizmie, powodujące opuchliznę dotkniętych tkanek);
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 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);
- nowotwór złośliwy, w tym nowotwór złośliwy układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rodzaj nowotworu złośliwego skóry);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako choroba nazywana sarkoidozą);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia (uszkodzenie nerwów);
- 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 zakrzep 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 (nagromadzenie się tłuszczu w komórkach 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.

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 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, choroba, która może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- przedziurawienie jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- 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 może być określona 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 często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób):

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- małe stężenie wapnia we krwi;
- małe stężenie fosforanów we krwi;
- duże stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 z 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny.

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób):

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. 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 Imraldi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie pudełka po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczy wstrzykiwacz z lekiem Imraldi można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) nie dłużej niż przez 31 dni (wstrzykiwacz należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywany w temperaturze pokojowej wstrzykiwacz należy bezwzględnie zużyć w ciągu 31 dni lub wyrzucić, nawet wtedy, gdy zostanie na powrót umieszczona w lodówce.
Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwacza z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

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 Imraldi

- Substancją czynną leku jest adalimumab.
- Pozostałe składniki to: sodu fosforan jednozasadowy jednowodny, sodu fosforan dwuzasadowy siedmiowodny, kwas bursztynowy, sodu bursztynian dwuzasadowy, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, mannitol, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Imraldi i co zawiera opakowanie

Lek Imraldi 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci przejrzystego do opalizującego i bezbarwnego do jasnobrązowego roztworu, o objętości 0,4 ml.

Lek Imraldi jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4 lub 6 wstrzykiwacz/wstrzykiwacze(y) z ampułkostrzykawką/ampułkostrzykawkami (szkło typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, sztywną osłonką, gumowym tłokiem, do zastosowania u pacjenta i odpowiednio 2, 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem, które są dołączone do opakowań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

Wytwórca
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandia

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Република България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel.: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel.: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel.: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel.: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel.: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel.: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel.: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel.: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel.: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.

Tel.: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel.: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel.: + 371 68 688 158

Tel.: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel.: +46 8 594 113 60

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

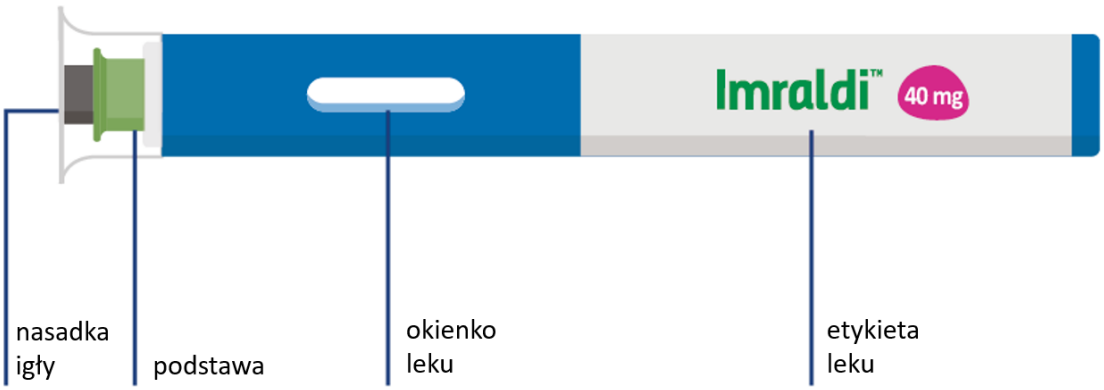
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

7. Instrukcja użycia

Należy dokładnie przeczytać instrukcję, a wkrótce wstrzykiwanie stanie się rutynową czynnością.

- Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę, aby pokazali pacjentowi, jak stosować wstrzykiwacz. Lekarz lub pielęgniarka powinni upewnić się, że pacjent potrafi prawidłowo stosować wstrzykiwacz.

Wstrzykiwacz zawierający pojedynczą dawkę



Na wstrzykiwaczu nie ma przycisku.
Igła jest schowana poniżej zielonej podstawy. Po mocnym dociśnięciu wstrzykiwacza do skóry wstrzyknięcie rozpocznie się automatycznie.

Postępowanie ze wstrzykiwaczem

Przechowywanie wstrzykiwacza

- Wstrzykiwacz należy przechowywać w lodówce, ale nie zamrażać go.
- Wstrzykiwacz należy trzymać w pudełku, chroniąc przed światłem.
- Wstrzykiwacz należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Usuwanie wstrzykiwacza

- Każdego wstrzykiwacza należy używać tylko jeden raz. Nigdy nie używać ponownie wstrzykiwacza.
- Należy natychmiast wyrzucić zużyty wstrzykiwacz do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Środki ostrożności

- Jeśli wstrzykiwacz upadł z NAŁOŻONĄ nasadką, można użyć wstrzykiwacza.
  Jeśli wstrzykiwacz upadł ze ZDJĘTĄ nasadką, nie należy go używać. Igła może być brudna lub uszkodzona.
- Nie używać uszkodzonego wstrzykiwacza.

Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

- Do wstrzyknięcia należy wybrać obszar tkanki tłuszczowej:
  Obszary tkanki tłuszczowej, takie jak brzuch, są zazwyczaj najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia. Obszary tkanki tłuszczowej są dobre do prawidłowego wprowadzania igły.
- Za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia:
  Podczas wyboru miejsca wstrzyknięcia należy wybierać obszar, który nie był niedawno nakłuty, aby uniknąć bolesności i siniaków.

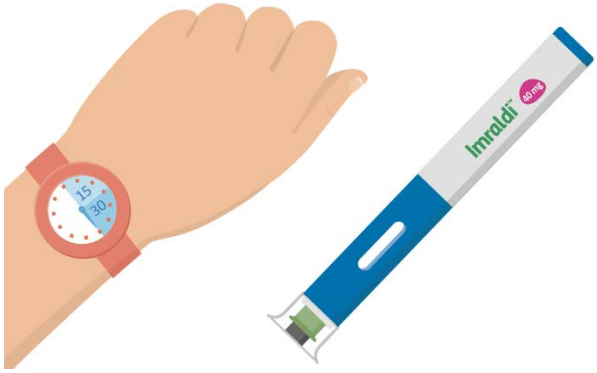
Jak wstrzykiwać wstrzykiwaczem

1. Zebrać potrzebne materiały

Umieścić wstrzykiwacz i gaziki nasączone alkoholem na czystej, suchej powierzchni.

- Należy pamiętać o umyciu rąk!
- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

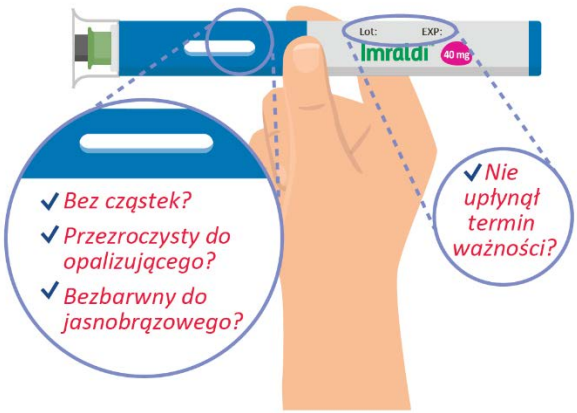
2. Odczekać 15-30 minut



Odczekać 15-30 minut, aby wstrzykiwacz osiągnął temperaturę pokojową, co pomoże zmniejszyć ból podczas wstrzyknięcia.

- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

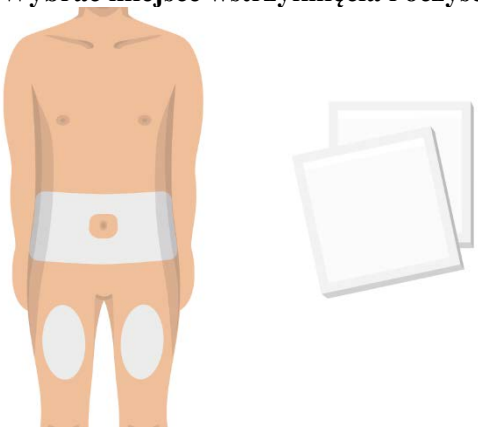
3. Skontrolować lek i termin ważności



Należy zawsze upewniać się, że lek jest przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego, pozbawiony cząstek i że nie upłynął jego termin ważności. Jeśli lek nie jest przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego ani pozbawiony cząstek lub jeśli upłynął jego termin ważności, nie należy go używać.
Może być widoczny jeden lub więcej pęcherzyków i jest to w porządku. Nie ma konieczności jego usuwania.

- Nie zdejmować jeszcze nasadki!

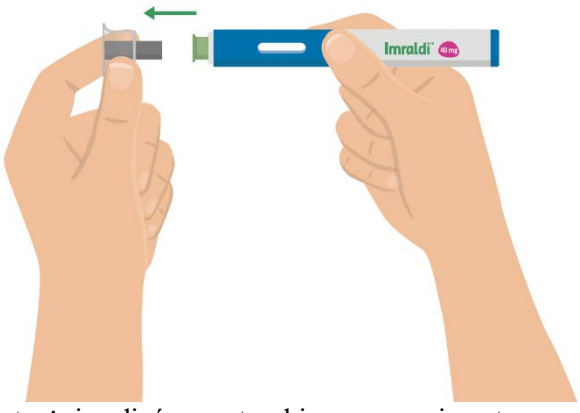
4. Wybrać miejsce wstrzyknięcia i oczyścić skórę



Wybrać miejsce wstrzyknięcia na ciele. Brzuch (z wyjątkiem okolicy wokół pępka) lub uda są najlepszymi miejscami.
Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem. Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

- Unikać skóry, która jest bolesna, na której występują siniaki, blizny, łuszczenie lub czerwone plamy.

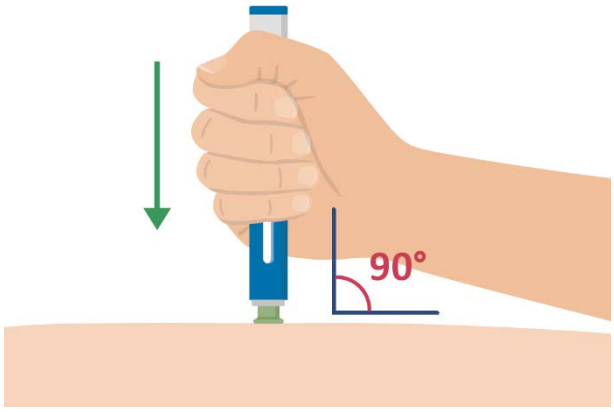
5. Zdjąć przejrzystą nasadkę igły



Ostrożnie zdjąć ze wstrzykiwacza przejrzystą nasadkę igły z metalowym środkiem.

Normalne jest, że widocznych jest kilka kropel płynu wyciekających z igły.
Jeśli nasadka igły została zdjęta, zanim pacjent był gotowy do wykonania wstrzyknięcia, **nie należy zakładać z powrotem nasadki**. Mogłoby to spowodować wygięcie lub uszkodzenie igły. Pacjent mógłby przypadkowo się ukłuć lub zmarnować lek.

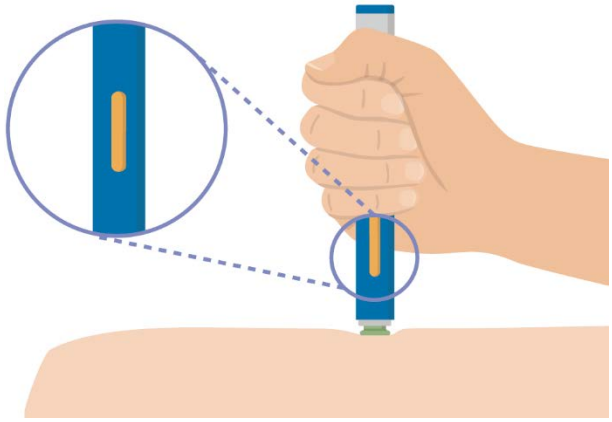
6. Przyłożyć zieloną podstawę, nacisnąć i przytrzymać



Przyłożyć zieloną podstawę prosto (pod kątem 90 stopni) do skóry i mocno docisnąć cały wstrzykiwacz, aby rozpocząć wstrzyknięcie.

- Po naciśnięciu rozpoczyna się wstrzyknięcie. Może być słyszalne pierwsze kliknięcie.

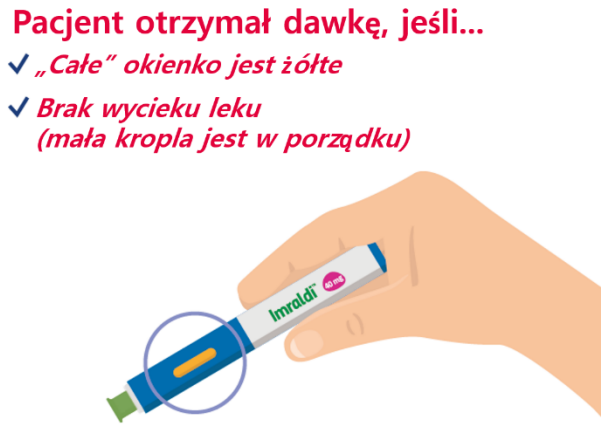
7. Nadal przytrzymywać



Wstrzykiwacz należy przytrzymywać na skórze, aż żółty wskaźnik wypełni okienko leku i przestanie się poruszać.

- Kilka sekund później może być słyszalne drugie kliknięcie.

8. Potwierdzić zakończenie i wyrzucić



Po wstrzyknięciu leku Imraldi należy potwierdzić, że całe okienko leku jest żółte.
Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

- W razie wątpliwości, czy pacjent otrzymał prawidłową dawkę, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.