ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yuflyma 40 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Yuflyma 40 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Yuflyma 40 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Yuflyma 40 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz z pojedynczą dawką 0,4 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Roztwór ma postać lekko opalizującego, bezbarwnego do jasnobrązowego płynu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Produkt Yuflyma w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanego do ciężkiego, aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, w przypadku gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, była niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, aktywnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem.

Produkt Yuflyma może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Wykazano, że adalimumab zmniejsza częstość występowania progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu rentgenowskim i poprawia sprawność fizyczną, gdy jest podawany w skojarzeniu z metotreksatem.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt Yuflyma w skojarzeniu z metotreksatemjest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznegozapalenia 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 Yuflyma 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 Yuflyma jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścicgnistych 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 Yuflyma jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na standardowe leczenie jest niezadowalająca.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Produkt Yuflyma jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia w postaci zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego lub potwierdzonymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Produkt Yuflyma 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 uszkodzenia stawów obwodowych mierzoną radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby (patrz punkt 5.1) oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczyca

Produkt Yuflyma jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt Yuflyma jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej 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 Yuflyma 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

Yuflyma jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie pomimo otrzymania pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia lekami z grupy kortykosteroidów i (lub) lekiem immunomodulującym, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Yuflyma 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 (WZJG)

Produkt Yuflyma jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe 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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy jest ono nietolerowane lub, u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

W czasie leczenia produktem Yuflyma należy zoptymalizować inne stosowane jednocześnie leczenie (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Zalecana dawka produktu Yuflyma u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Yuflyma należy kontynuować podawanie metotreksatu.

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

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Yuflyma 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania adalimumabu do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział 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 Yuflyma 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 ponownie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Łuszczyca

Zalecana dawka produktu Yuflyma 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 u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni, u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem Yuflyma 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu Yuflyma 40 mg co tydzień 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 dawkowanie do 40 mg co drugi tydzień.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Zalecany schemat dawkowania produktu Yuflyma 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 co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Yuflyma można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Yuflyma 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 pacjenta, u którego w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Yuflyma 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Yuflyma w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu 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 jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg w 2. tygodniu (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Yuflyma, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Yuflyma. 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 niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Yuflyma 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania Yuflyma do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

U niektórych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Zalecany schemat dawkowania produktu Yuflyma w okresie leczenia indukcyjnego u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (jako cztery wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

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

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

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 2-8 tygodni leczenia. Nie należy kontynuować leczenia produktem Yuflyma u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie.

Zapalenie błony naczyniowej oka

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawki.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

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

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

Zalecana dawka produktu Yuflyma u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym

zapaleniem stawów w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 1). Produkt Yuflyma podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1 Dawka produktu Yuflyma 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 ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział 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 Yuflyma u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku od 6 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 2). Produkt Yuflyma podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

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

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

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

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

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

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

Tabela 3 Dawka produktu Yuflyma 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 kontynuować leczenie dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

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

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

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

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

Nie ma badań klinicznych adalimumab u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie adalimumabu u tych pacjentów ustalono na podstawie modelowania farmakokinetyki i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Yuflyma 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 Yuflyma w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Yuflyma można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Yuflyma 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 pacjenta, u którego w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Yuflyma, jeśli to wskazane.

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

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

Tabela 4 Dawka adalimumabu 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 dawkowania:

- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie do 12. tygodnia.

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Yuflyma 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 Yuflyma podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

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

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca, począwszy od 4. Tygodnia*
< 40 kg	• 80 mg w 0. Tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu) oraz • 40 mg w 2. Tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 40 mg)	• 40 mg co drugi tydzień

≥ 40 kg	• 160 mg w 0. Tygodniu (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz • 80 mg w 2. Tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu)	• 80 mg co drugi tydzień

[*] Pacjenci pediatryczni, którzy ukończyli 18 lat podczas leczenia produktem Yuflyma, 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 adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Yuflyma u dzieci i młodzieży z zapalaniem błony naczyniowej oka w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 6). Produkt Yuflyma 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 Yuflyma u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej

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 Yuflyma, 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 produktu 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 Yuflyma podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Pełne instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Produkt Yuflyma jest dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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 ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego dokładnie monitorować w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Yuflyma. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Yuflyma 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 ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Yuflyma (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

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

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, lub inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i pneumocystoza.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, septyczne 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 Yuflyma 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 Yuflyma (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy bardzo 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 Yuflyma, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Yuflyma, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia gruźlicy pomimo ujemnego wyniku 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 leczenia adalimumabem 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 Yuflyma 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 Yuflyma. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z

lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Yuflyma, 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 Yuflyma przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych 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 Yuflyma 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 oraz chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Yuflyma u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Yuflyma, 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 Yuflyma 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 produktu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Yuflyma 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 długotrwałą wysoce aktywną chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie 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 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 produktu Yuflyma. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Yuflyma (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Yuflyma 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 Yuflyma. 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 przesiewowym 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 Yuflyma 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 Yuflyma u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

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

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

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

Procesy autoimmunologiczne

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

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści 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 adalimumabemm jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postpowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 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.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,4 ml, to znaczy uznaje się go 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 ten lek 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 adalimumabu i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF”).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu adalimumabu 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 Yuflyma.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2 100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem ze znanym zakończeniem, 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 początkowe) 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 zgłaszano 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 rozwojowej prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu nie są dostępne (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 ludzkiego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku ludzkim w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają wewnątrzjelitowej proteolizie i mają małą biodostępność. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt Yuflyma 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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie części nosowej gardła, 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, częstość występowania i typ działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie 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 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w następujący sposób: bardzo często
(≥ 1/10); często (≥ 1/100 do 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do 1/1000); (≥ 1/10) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania 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	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
	Niezbyt często	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków[1)]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Często	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
	Niezbyt często	Chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak piersi, 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 granulocytoza), niedokrwistość
	Często	Leukocytoza, małopłytkowość
	Niezbyt często	Samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	Pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	Sarkoidoza[1)], zapalenie naczyń
	Rzadko	Anafilaksja[1)]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów
	Często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
	Niezbyt często	Udar mózgu[1)], drżenie 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	Zatrzymane akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie, 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 (pneumonitis), 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 (zespół Sjogrena)
	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)]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczyca krostkowa dłoni i stóp)[1)], pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie[1)], świąd
	Niezbyt często	Poty nocne, blizna
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy[1)], zespół Stevensa-Johnsona[1)], obrzęk naczynioruchowy[1)], zapalenie naczyń skóry[1)], liszajowate zmiany skórne[1)]
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego[1)]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększona aktywność 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 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 ze zgłoszeń 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

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

Zapalenie błony naczyniowej oka

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyny 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 części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów

kontynuowała stosowanie produktu adalimumabem po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich 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, pneumocystoza, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem uaktywnienia się utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów pediatrycznych podczas badań klinicznych adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych), gdzie ekspozycja wynosiła 655,6 pacjentolat. 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 pacjentolat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 80,0 pacjentolat. W badaniu klinicznym produktu adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 93 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjentolat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego adalimumabu u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie ekspozycja wynosiła 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanych części głównych badań klinicznych adalimumabu trwających co najmniej 12 tygodni u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1000 pacjentolat u 5291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjentolat u 3444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabemm 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 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjentolat 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 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie kontrolowane części tych badań klinicznych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte będące ich kontynuacją, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania

nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

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 pacjentolat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjentolat (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 adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górna granica normy (GGN) wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

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

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 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,9% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W czasie do 52 tygodni leczenia, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN 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 x GGN wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,8% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

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

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 do16 tygodnia zwiększenie aktywności AlAT > 3 x GGN 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 w okresie do 80 tygodni z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni odpowiednio u pacjentów leczonych adalimumabem i pacjentów leczonych produktem porównawczym, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III produktu 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 przemijające i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, 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

Yuflyma 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 interakcje 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 Biernackiego (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 stanu zapalnego.

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 stwierdzono zmniejszenie liczby komórek charakteryzujących się ekspresją wskaźników stanu zapalnego 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 stosowania adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych podwójnie zaślepionych badaniach 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 u których dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub
80 mg adalimumabu lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II w RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Podawano im adalimumabu w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień naprzemiennie z placebo w pozostałych tygodniach lub adalimumab co tydzień przez 26 tygodni; placebo podawano co tydzień 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 naprzemiennie z wstrzyknięciami placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia, 457 pacjentów włączono do fazy otwartej będącej kontynuacją tego badania, w której adalimumabu 40 mg/MTX podawano 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 przydzieleni 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, będącej kontynuacją tego 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 adalimumabu 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	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	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

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 będącej kontynuacją 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. Stuczternastu 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 w porównaniu do grupy otrzymującej placebo osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR 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, będącej kontynuacją 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 (CRP) < 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 ($p < 0,001$) w odniesieniu do uzyskania małej aktywności choroby u pacjentów z niedawno rozpoznanym umiarkowanym do ciężkiego 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

fazie remisji po 10 latach.

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 fazie otwartej, będącej 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 zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (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] metotreksat

[b] 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem a adalimumabem

[c] na podstawie analizy rang

[d] 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	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

ZSS						

[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 $\leq \leq 0,5$) 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, będącej kontynuacją 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 sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakość życia i sprawność fizyczną 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 według skróconego kwestionariusza 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 sumaryczną punktację składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. Physical Component Summary, PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

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

W badaniu V w RZS, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa kwestionariusza SF-36 dotycząca sprawności fizycznej 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), w 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 fazie otwartej leczenia ostatniej szansy adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nieodpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie zaślepionych.

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 określające skuteczność 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 (ang. Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, 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 ZZSK

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

Badanie nr-axSpA I

W badaniu nr-axSpA I, adalimumab 40 mg co drugi tydzień oceniano u 185 pacjentów w randomizowanym, trwającym 12 tygodni, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów z czynną postacią 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 czynnej postaci nr-axSpA u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo (Tabela 13).

Tabela 13
Odpowiedzi określające skuteczność w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA I

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

[a] ASAS = Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessment of SpondyloArthritis International Society)

[b] BASDAI = Wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

[c] ASDAS = Skala aktywności choroby 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 = ang. 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 sprawność fizyczna

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

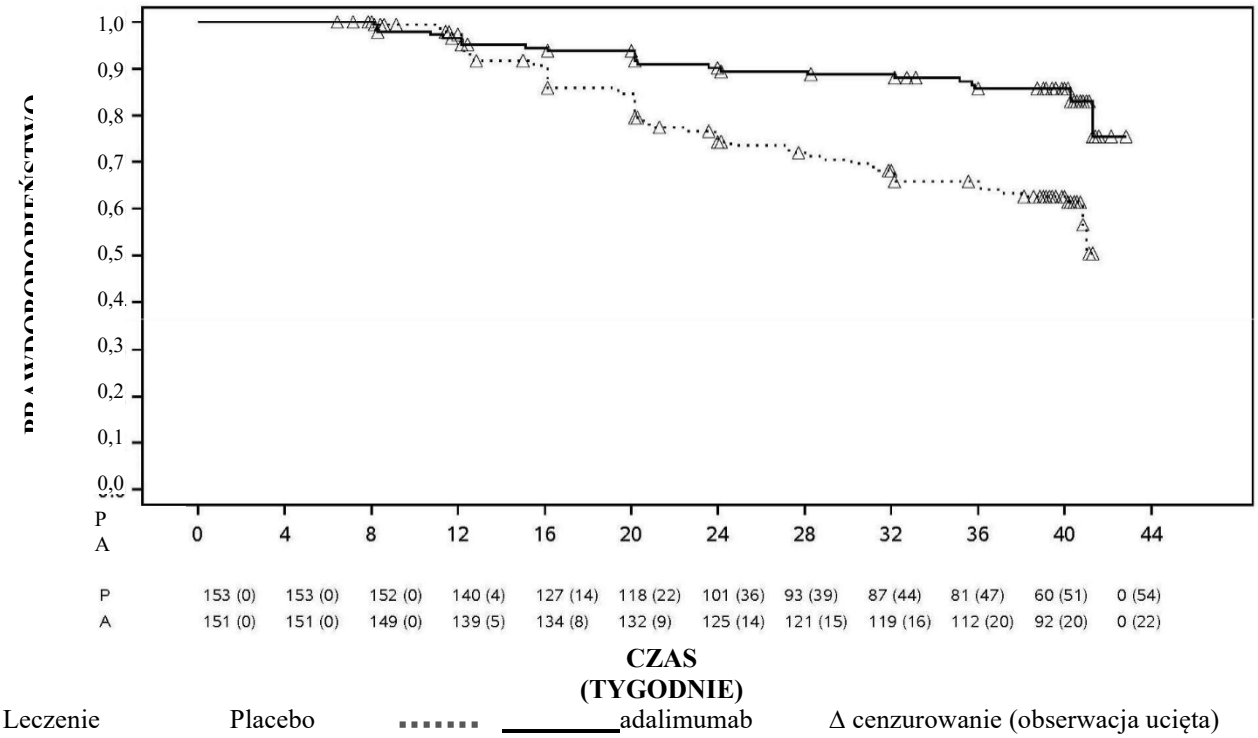
Badanie nr-axSpA II

Sześćset siedemdziesiąt trzech (673) pacjentów z czynną postacią nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [BASDAI] wynosiła 7,0) którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancję lub stosowanie NLPZ było przeciwwskazane, zostało włączonych do fazy otwartej badania nr-axSpA II, podczas której otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 28 tygodni.

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów bez reaktywacji do 68. tygodnia badania. Reaktywacja była definiowana jako ASDAS ≥ 2,1 podczas dwóch kolejnych wizyt w odstępie czterech tygodni. Większy odsetek pacjentów przyjmujących adalimumab nie wykazywał reaktywacji choroby w fazie badania z podwójnie ślepą próbą w porównaniu z placebo (70,4% w porównaniu z 47,1%, p<0,001) (Rycina 1).

Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do braku reaktywacji w badaniu nr-axSpA II



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

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

Do 68. tygodnia pacjenci kontynuujący leczenie adalimumabem wykazali istotną statystycznie większą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej postaci nr-axSpA w porównaniu do pacjentów przydzielonych do grupy wycofania z leczenia w fazie podwójnie za lepionej (Tabela 14).

Tabela 14
Odpowiedzi określające skuteczność w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA II

Faza podwójnie zaślepiona 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] ASAS = Oceny w zesztywniajcącym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessment of SpondyloArthritis International Society)

[b] Wartość wyjściowa definiowana jako wartość wyjściowa w fazie otwartej badania, gdy pacjenci mieli czynną postać choroby.

[c] ASDAS = Skala aktywności choroby w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

[d] Częściowa reaktywacja definiowana jako ASDAS ≥ 1,3 ale < 2,1 podczas 2 kolejnych wizyt.

***, ** Różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001 i < 0,01 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, badano stosowanie adalimumabu 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych kontrolowanych 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 otwartego, będącego ich kontynuacją, w którym adalimumab 40 mg podawano co drugi tydzień.

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

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

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

ACR 50				
12. tydzień	4%	36%***	2%	25%***
24. tydzień	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. tydzień	1%	20%***	0%	14%*
24. tydzień	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo

*** $p < 0,05$ dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo N/A - nie dotyczy

W badaniu I w ŁZS odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W badaniu otwartym, będącym jego kontynuacją 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 podwójnie zaślepionej fazie badania, 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 uszkodzenia stawów obwodowych mierzoną zmianą w stosunku do wartości wyjściowej mTSS (średnia ± SD), która wynosiła $0,8 \pm 2,5$ w grupie otrzymującej placebo (w 24. tygodniu) w porównaniu do $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) 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 kwestionariusza oceny stanu zdrowia (SF-36) w porównaniu do placebo. Poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się do 136. tygodnia podczas otwartego badania kontynuacyjnego.

Łuszczyca

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) [zmienione chorobowo ≥ 10% powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych 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 stosowania i skuteczność 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 otwartym

otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie ≥PASI 75 utrzymywała się 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) do „ciężkiej" (41%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

W badaniu II w łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 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 niż16 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%) do „umiarkowanej" (48%), „ciężkiej" (46%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III w łuszczycy mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, 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 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] $p \leq 0,001$, adalimumab w porównaniu do placebo

Tabela 17
Badanie II 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 otwartego badania kontynuacyjnego 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 w otwartym badaniu kontynuacyjnym. 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 nieodpowiadających na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu zdarzeń 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 otwartym badaniu kontynuacyjnym (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w otwartym badaniu kontynuacyjnym. 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 w okresie zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia, odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta" lub „prawie czysta" uzyskano łącznie u 76,5% (218/285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123/178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95/107] 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 zależnej 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 dotyczących sprawności fizycznej i psychicznej w kwestionariuszu SF-36 była również istotna w porównaniu do placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym 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 stosowania 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 od 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 stosowania 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 łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), ogólną ocenę lekarską łuszczycy paznokci rąk (ang. Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (patrz Tabela 18). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area, BSA) zajętą przez zmiany łuszczycowe [BSA ≥ 10% (60% pacjentów) oraz BSA<10% i ≥5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 18
Badanie IV w łuszczycy – wyniki skuteczności w 16, 26 i 52. Tygodniu

Punkt końcowy	16. tydzień Kontrolowane placebo		26. tydzień Kontrolowane placebo		52. tydzień Próba otwarta
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg, co drugi tydzień N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg, co drugi tydzień N=109	Adalimumab 40 mg, co drugi tydzień N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F czysta/minimalna oraz 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 *vs.* placebo					

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 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 co tydzień. W okresie badania nie zezwalano na jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (adalimumab 40 mg co tydzień, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali adalimumab 40 mg co tydzień 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 w i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg co tydzień. W okresie badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapie, 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 (adalimumab 40 mg co tydzień, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

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

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (ang. 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 11-stopniowej skali.

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**
Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o ≥ 30%[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

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

[a] Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów.

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

Leczenie adalimumabem 40 mg raz w tygodniu istotnie zmniejszyło ryzyko nasilenia 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 zależnej od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leczenie (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowie fizyczne mierzone sumaryczną punktacją składowej dotyczącej sprawności fizycznej w kwestionariuszu 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 większy 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 w 12. tygodniu powtórnie przydzielono leczenie 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 nieuzyskujący 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 wyniósł 65,1%. W dłuższym leczeniu adalimumabem 40 mg raz w tygodniu przez 96 tygodni nie było nowych obserwacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania.

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna

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

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I w ChL-C (CLASSIC I) i badanie II w ChL-C (GAIN). 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 infliksymabem lub go nie tolerowali losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała160 mg adalimumabu w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie odpowiadały 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.

Odsetki indukcji 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 nieleczeni 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

Podobne odsetki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg zaobserwowano przed upływem 8 tygodni, 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. Odsetki 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 adalimumabu co drugi tydzień**	**40 mg adalimumabu 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] pacjenci przyjmujący początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo w leczeniu podtrzymującym. 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 liczby odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

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

Jakość życia

W badaniach I i II w ChL-C, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w kwestionariuszu swoistym dla choroby zapalnej jelit (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 stosowania 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 podwójnie zaślepionych, 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 adalimumabu 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 częściowej skali > 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 w celu potwierdzenia indukcji remisji oraz w 52. tygodniu w celu potwierdzenia 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 fazie remisji w 8. tygodniu, 21/41 (51%) pozostawało w 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 częściowej skali > 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 częściowej skali 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 kontynuacją tych badań. Po 3 latach terapii adalimumabem, 75% pacjentów (301/402) pozostawało w remisji ocenianej w częściowej skali 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 według kwestionariusza swoistego dla choroby zapalnej jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Zapalenie błony naczyniowej oka

Bezpieczeństwo stosowania 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 jednoczesne 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 acuity, 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[a]**	*Wartość* ***p*[b]**
Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	<0,001
Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

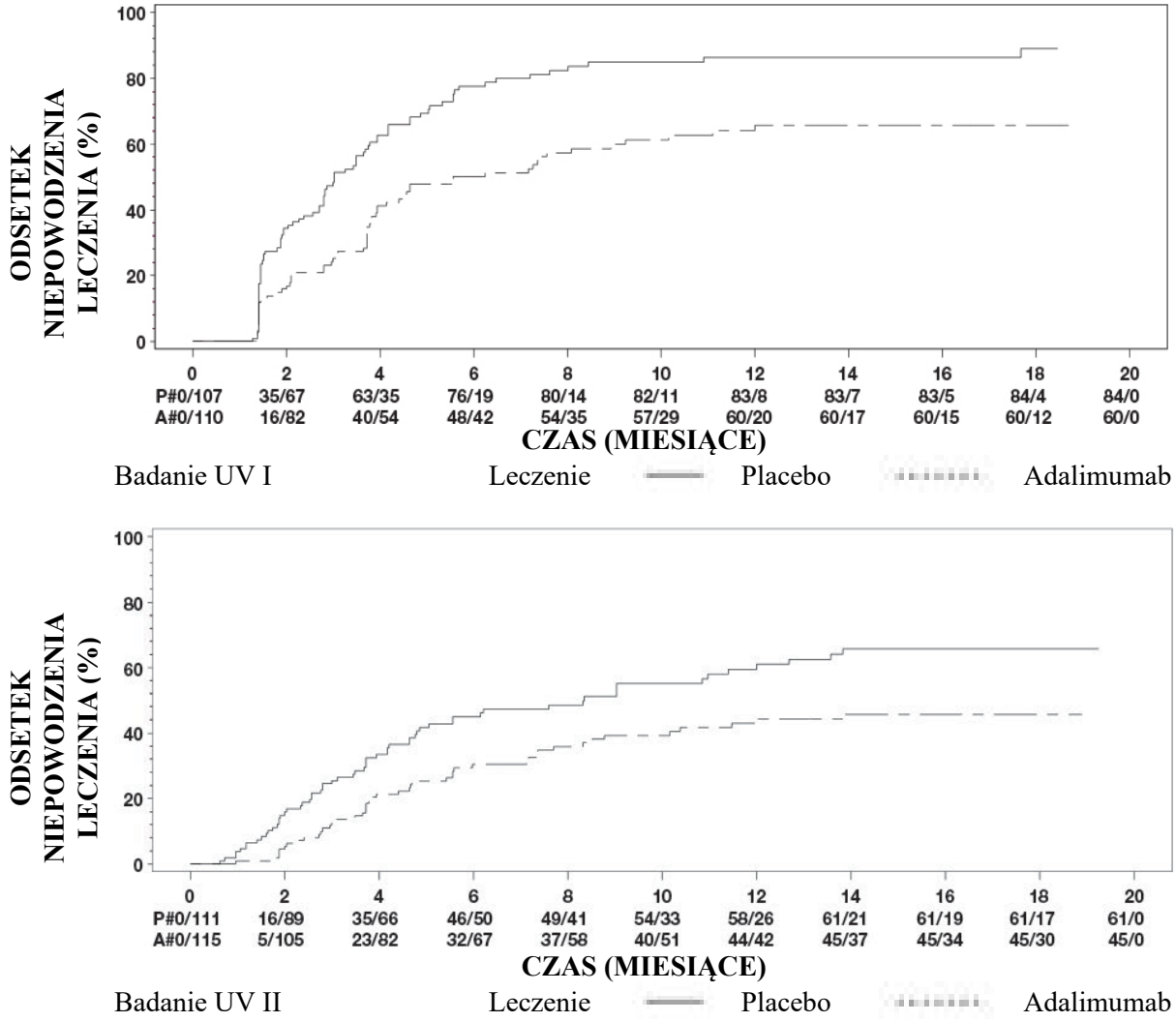
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania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

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

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

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

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w 6. lub po 6. tygodniu (badanie UV I) oraz w 2. 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 będącego kontynuacją 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

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.

Pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w badaniach I, II i III, w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnie badano na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych głównych badaniach klinicznych przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 5,5% (58/1053) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 0,5% (2/370) otrzymujących placebo. U pacjentów nieotrzymujących jednocześnie metotreksatu częstość występowania wynosiła 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7/269 pacjentów (2,6%) i u 19/487 pacjentów (3,9%) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 77/920 pacjentów (8,4%) leczonych adalimumabem stosowanym w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) otrzymujących długookresowe leczenie adalimumabem w monoterapii, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym odstawienia leczenia, a następnie jego wznowienia, częstość występowania przeciwciał przeciw adalimumabowi po wznowieniu leczenia (11 z 482 pacjentów, 2,3%) była podobna do częstości obserwowanej przed odstawieniem leczenia (11 z 590 pacjentów, 1,9%).

U pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 10 z 99 osób (10,1%) leczonych adalimumabem.

U dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna odsetek powstawania przeciwciał przeciw adalimumabowi u pacjentów otrzymujących adalimumab wynosił 3,3%.

U dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 4,8% (12/249) pacjentów leczonych adalimumabem.

U dzieci i młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego, czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego odsetek powstawania przeciwciał przeciw adalimumabowi u pacjentów otrzymujących adalimumab wynosił 3%.

Analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i dlatego nie jest możliwe porównanie z wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów.

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 II) u dzieci z czynną postacią wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub MIZS o dalszym przebiegu wielostawowym, u których występowały rozmaite typy początku MIZS [najczęściej seronegatywne (RF-) lub seropozytywne (RF+) zapalenie wielostawowe lub rozszerzająca się postać skąpostawowa].

pJIA-I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (ang. open-label lead in, OL LI) pacjentów przydzielono do dwóch grup - leczonych MTX (metotreksatem) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX, albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego leku. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki leków z grupy NLPZ i (lub) prednizon (≤ 0,2 mg/kg mc./dobc lub maksymalnie 10 mg/dobc). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumabu w dawce 24 mg/m$_2$ pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Podział pacjentów wg wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie OL LI przedstawiono w Tabeli 25.

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

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

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby i otrzymywali albo adalimumab w dawce 24 mg/m$_2$ pc. do maksymalnie 40 mg albo placebo co drugi tydzień przez dodatkowo 32 tygodnie lub do momentu reaktywacji choroby. Kryteria reaktywacji choroby określono jako pogorszenie o ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowych ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, ≥ 2 zaatakowanych czynną chorobą stawów lub poprawę o > 30% nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie reaktywacji choroby, pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy otwartej będącej kontynuacją badania.

Tabela 26
Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS

Grupa	MTX	Bez MTX
Faza		
OL LI 16 tygodni		
Odpowiedź 30 w	94,1% (80/85)	74,4% (64/86)

skali pediatrycznej ACR (n/N)				
Wyniki skuteczności				
Podwójnie zaślepiona 32 tygodnie	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reaktywacja choroby po zakończeniu okresu 32 tygodnia (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Mediana czasu do reaktywacji choroby	> 32 tygodnie	20 tygodni	> 32 tygodnie	14 tygodni

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

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

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

pJIA-II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym u 32 dzieci
(w wieku od 2 do <4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała <15 kg) z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wielostawowym MIZS. Pacjenci otrzymywali adalimumab 24 mg/m$_2$ pc., do maksymalnie 20 mg co drugi tydzień jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym przez co najmniej 24 tygodnie. W okresie badania większość pacjentów przyjmowała równocześnie MTX, a mniej z nich informowało o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

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

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6 do 17 lat), u których

rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 24 mg/m2 pc. do maksymalnie 40 mg albo do grupy otrzymującej placebo; produkty podawano co drugi tydzień przez okres 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie zaślepioną nastąpiła faza otwarta (ang. open-label, OL), podczas której pacjentom podawano adalimumab w dawce 24 mg/m2 pc. do maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień, podskórnie, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i (lub) tkliwość) w okresie od początku badania do tygodnia 12., która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej -88,9%) w grupie otrzymującej adalimumab w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie OL do 156. tygodnia wyłącznie u 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, którzy pozostali w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, takich jak liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. tender joint count, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. swollen joint count, SJC) oraz odpowiedź 50 i 70 w pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym kontrolowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu w skali PGA ≥ 4 [definiowana jako ogólna ocena lekarska (ang. Physician's Global Assessment) lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała (ang. Body Surface Area, BSA) lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi lub wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 lub ≥ 10 z istotnym klinicznie zajęciem twarzy, genitaliów, dłoni i (lub) stóp] niewystarczająco kontrolowaną po 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, co drugi tydzień N=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: czysta/prawie czysta[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] MTX = metotreksat [b] P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg 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 w celu wykrycia utraty kontroli choroby (tzn. pogorszenia oceny PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów powtórnie poddano leczeniu adalimumabem 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień przez dodatkowe 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzedniej fazie podwójnie zaślepionej: odpowiedź na leczenie PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i ocena PGA „czysta" lub „prawie czysta" u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS) u młodzieży

Nie ma badań klinicznych adalimumab 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 po tym samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

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

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

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

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

Tabela 28 Schemat leczenia podtrzymującego

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

Wyniki dotyczące skuteczności

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu 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 produktem adalimumab, 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 produktem adalimumabu 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 $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej), zostało przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem adalimumabu 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 produktem adalimumab 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 dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. [c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej produktu adalimumab podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 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 (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.		

W 52. tygodniu oceniono remisję kliniczną wg FMS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu, odpowiedź kliniczną wg FMS (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny punktowej w skali Mayo o ≥ 3 punkty i ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, gojenie się błony śluzowej wg FMS (zdefiniowane jako ocena parametru endoskopowego w skali Mayo ≤ 1) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, remisję kliniczną wg FMS u pacjentów będących w remisji w 8. tygodniu oraz odsetek uczestników badania pozostających w remisji bez stosowania kortykosteroidów wg FMS wśród odpowiadających na leczenie w 8. tygodniu. Ocenie poddano pacjentów, którzy otrzymywali produkt 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 kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Wygojenie błony śluzowej u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisja kliniczna u pozostających w remisji wg PMS w 8. tygodniu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów u odpowiadających na leczenie w skali PMS w 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 do badania. Uwaga: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.		

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

Tabela 33 Wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych wg PUCAI

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

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

Jakość życia

W grupach leczonych produktem adalimumab 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 wartości wyjściowej.

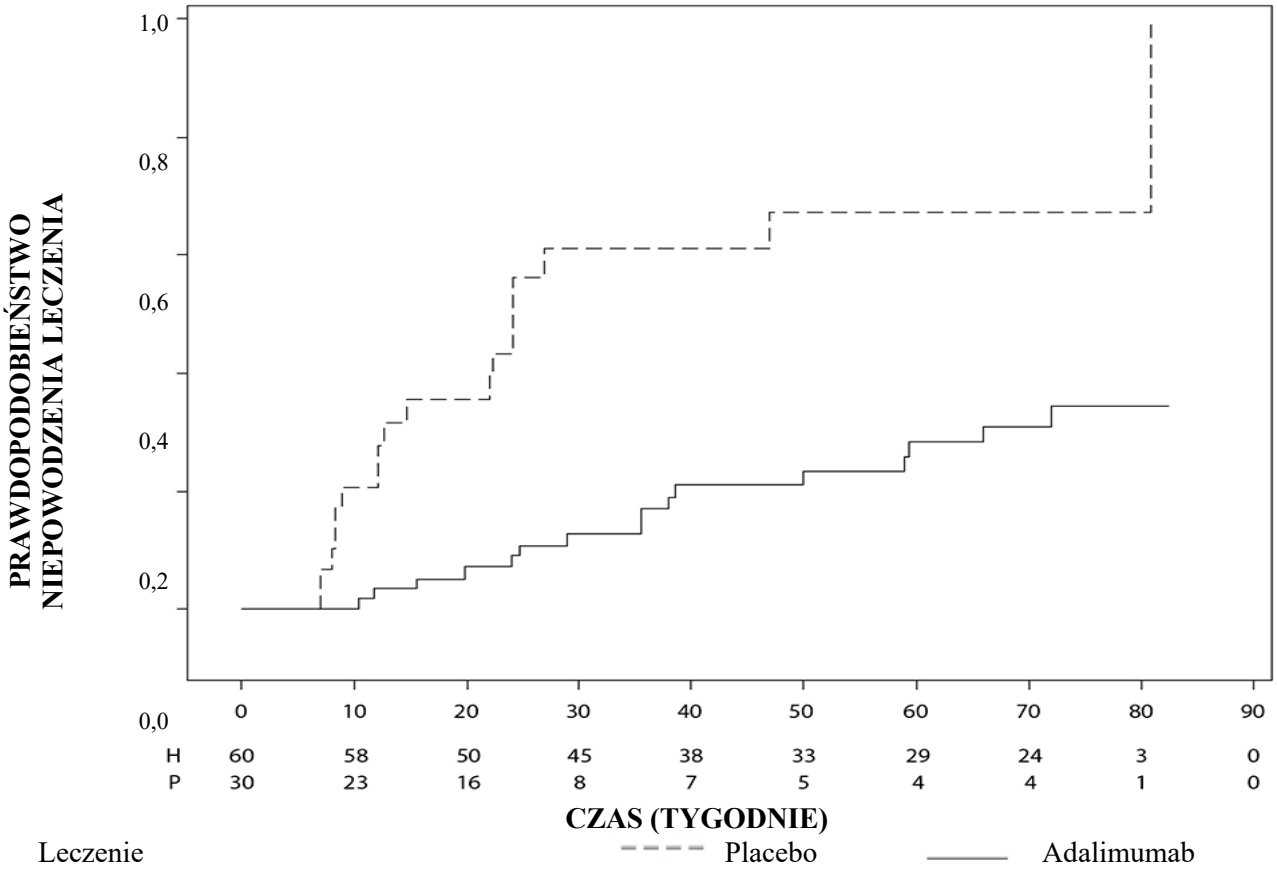
Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab 20 mg (jeśli <30 kg) lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia". Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka lub częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie leczenia na dłuższy okres.

Odpowiedź kliniczna

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

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



Uwaga: P = Placebo (liczba zagrożonych pacjentów); A = 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 od 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła od 5 do 6 litrów, 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 31-96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) średnie minimalne stężenie (ang. trough) 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 (ang. trough) 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 (ang. trough) 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 minimalne stężenia (ang. trough) 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 (ang. trough) adalimumabu w stanie stacjonarnym, w 68 tygodniu wynosiło 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą, średnie minimalne stężenie (ang. trough) w stanie stacjonarnym 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) stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 µg/ml w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia włącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u młodzieży z HS określano stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i symulację w oparciu o farmakokinetykę 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 co tydzień.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg adalimumabu w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne (ang. trough) adalimumabu w surowicy wynoszące około 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu 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 adalimumabu co drugi tydzień w stanie stacjonarnym obserwowano średnie stężenia minimalne wynoszące około 7 µg/ml.

U pacjentów pediatrycznych z ChL-C o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, 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 (ang. trough) adalimumabu w surowicy 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 (ang. trough) adalimumabu w surowicy 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 co tydzień, średnie (±SD) stężenia adalimumabu w surowicy 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 (ang. trough) adalimumabu w surowicy 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 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 nasycającej 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 populacyjne modelowanie farmakokinetyki 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.

Stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i farmakokinetyki/farmakodynamiki i symulację przewidywano 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

Populacyjne analizy farmakokinetyki uwzgledniające dane od ponad 1300 pacjentów z 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 z mierzalnym stężeniem AAA.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań dotyczących badań toksyczności po podaniu pojedynczym i 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 gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy
Sodu octan trójwodny
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano 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 ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jedna ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz z produktem Yuflyma może być przechowywany w temperaturze do 25°C przez okres do 31 dni. Ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostaną zużyte w ciągu 31 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Yuflyma 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szkło typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą z osłoną (elastomer termoplastyczny).

Opakowania zawierają:
- 1 ampułko-strzykawkę (0,4 ml jałowego roztworu) i 2 gaziki nasączone alkoholem.
- 2 ampułko-strzykawki (0,4 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.
- 4 ampułko-strzykawki (0,4 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.
- 6 ampułko-strzykawek (0,4 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.

Yuflyma 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły

Strzykawka jest wykonane z szkła typu I z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą z osłoną (elastomer termoplastyczny).

Opakowania zawierają:
- 1 ampułko-strzykawkę z osłoną (0,4 ml jałowego roztworu) i 2 gaziki nasączone alkoholem.
- 2 ampułko-strzykawki z osłoną (0,4 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.
- 4 ampułko-strzykawki z osłoną (0,4 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.
- 6 ampułko-strzykawki z osłoną (0,4 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.

Yuflyma 40 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu do stosowania u pacjenta zawierający ampułko-strzykawkę. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza jest wykonana z szkła typu 1 z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igły z osłoną (z elastomeru termoplastycznego).

Opakowania zawierają:
- 1 półautomatyczny wstrzykiwacz (0,4 ml jałowego roztworu) i 2 gaziki nasączone alkoholem.
- 2 półautomatyczne wstrzykiwacze (0,4 ml jałowego roztworu), każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.
- 4 półautomatyczne wstrzykiwacze (0,4 ml jałowego roztworu), każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.
- 6 półautomatycznych wstrzykiwaczy (0,4 ml jałowego roztworu), każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.

Nie wszystkie rodzaje i 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Yuflyma 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/20/1513/009
EU/1/20/1513/010
EU/1/20/1513/011
EU/1/20/1513/012

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lutego 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

Yuflyma 80 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Yuflyma 80 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Yuflyma 80 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka z pojedynczą dawką 0,8 ml zawiera 80 mg adalimumabu.

Yuflyma 80 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz z pojedynczą dawką 0,8 ml zawiera 80 mg adalimumabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Roztwór ma postać lekko opalizującego, bezbarwnego do jasnobrązowego płynu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Produkt Yuflyma w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanego do ciężkiego, aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, w przypadku gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, była niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, aktywnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem.

Produkt Yuflyma może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Wykazano, że adalimumab zmniejsza częstość występowania progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu rentgenowskim i poprawia sprawność fizyczną, gdy jest podawany w skojarzeniu z metotreksatem.

Łuszczyca

Produkt Yuflyma jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej

u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis suppurativa, HS)

Produkt Yuflyma 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

Yuflyma jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie pomimo otrzymania pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia lekami z grupy kortykosteroidów i (lub) lekiem immunomodulującym, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Yuflyma 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 (WZJG)

Produkt Yuflyma jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe 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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy jest ono nietolerowane lub, u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

W czasie leczenia produktem Yuflyma należy zoptymalizować inne stosowane jednocześnie leczenie (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Zalecana dawka produktu Yuflyma u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Yuflyma należy kontynuować podawanie metotreksatu.

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

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Yuflyma 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania adalimumabu do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

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

Łuszczyca

Zalecana dawka produktu Yuflyma 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. Yuflyma 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i (lub) wstrzykiwaczu jest dostępny dla dawki podtrzymującej.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni, u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem Yuflyma 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu Yuflyma 40 mg co tydzień 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 dawkowanie do 40 mg co drugi tydzień.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Zalecany schemat dawkowania produktu Yuflyma u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) to początkowo 160 mg w 1. Dniu (podawany jako dwa wstrzyknięcia po 80 mg w ciągu jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie po 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. Dniu. Dwa tygodnie później (29. Dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Yuflyma można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Yuflyma 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 pacjenta, u którego w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Yuflyma 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Yuflyma w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu 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 (podawany jako dwa wstrzyknięcia po 80 mg w ciągu jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie po 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni) 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Yuflyma, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Yuflyma. 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 niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Yuflyma 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania Yuflyma do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

U niektórych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Zalecany schemat dawkowania produktu Yuflyma w okresie leczenia indukcyjnego u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (podawany jako dwa wstrzyknięcia po 80 mg w ciągu jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie po 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

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

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

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 2-8 tygodni leczenia. Nie należy kontynuować leczenia produktem Yuflyma u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie.

Zapalenie błony naczyniowej oka

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawki.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

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

Dzieci i młodzież

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Ustalono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Yuflyma u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat w łuszczycy zwyczajnej (plackowatej). Zalecana dawka produktu Yuflyma nie powinna być większa niż 40 mg.

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

Nie ma badań klinicznych adalimumab u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie adalimumabu u tych pacjentów ustalono na podstawie modelowania farmakokinetyki i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Yuflyma 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 Yuflyma w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Yuflyma można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Yuflyma 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 pacjenta, u którego w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Yuflyma, jeśli to wskazane.

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Yuflyma u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 do 17 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 1). Produkt Yuflyma podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1. Dawka adalimumabu 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 dawkowania:

- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie do

12. tygodnia.

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Yuflyma u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w wieku od 6 do 17 lat, ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 2). Produkt Yuflyma podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka produktu Yuflyma u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Masa ciała pacjenta	**Dawka indukcyjna**	**Dawka podtrzymująca, począwszy od 4. tygodnia***
< 40 kg	• 80 mg w 0. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcia 80 mg w jednym dniu) oraz • 40 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 40 mg)	• 40 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	• 160 mg w 0. tygodniu (podawany jako dwa wstrzyknięcia po 80 mg w ciągu jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie po 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz • 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcia 80 mg w jednym dniu)	• 80 mg co drugi tydzień

* Pacjenci pediatryczni, którzy ukończyli 18 lat podczas leczenia produktem Yuflyma, 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 adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Yuflyma u dzieci i młodzieży z zapalaniem błony naczyniowej oka w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 3). Produkt Yuflyma 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 3. Dawka produktu Yuflyma u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej

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 Yuflyma, 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 produktu 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 Yuflyma podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Pełne instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Yuflyma jest dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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 ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego dokładnie monitorować w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Yuflyma. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Yuflyma 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 ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Yuflyma (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

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

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, lub inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i pneumocystoza.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, septyczne 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 Yuflyma 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 Yuflyma (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy bardzo 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 Yuflyma, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Yuflyma, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia gruźlicy pomimo ujemnego wyniku 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 leczenia adalimumabem 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 Yuflyma 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 Yuflyma. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Yuflyma, 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 Yuflyma przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych 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 Yuflyma 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 oraz chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Yuflyma u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się

ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Yuflyma, 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 Yuflyma 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 niecięższkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Yuflyma 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 długotrwałą wysoce aktywną chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie 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 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 produktu Yuflyma. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Yuflyma (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu

należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Yuflyma 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 Yuflyma. 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 przesiewowym 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 Yuflyma 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 Yuflyma u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

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

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

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

Procesy autoimmunologiczne

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

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści 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 adalimumabemm jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postpowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 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.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,4 ml, to znaczy uznaje się go 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 ten lek 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 adalimumabu i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF”).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu adalimumabu 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 Yuflyma.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2 100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem ze znanym zakończeniem, 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 początkowe) 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 zgłaszano 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 rozwojowej prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu nie są dostępne (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 ludzkiego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku ludzkim w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają wewnątrzjelitowej proteolizie i mają małą biodostępność. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt Yuflyma 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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie części nosowej gardła, 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, częstość występowania i typ działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 5 poniżej, działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w następujący sposób: bardzo często
(≥ 1/10); często (≥ 1/100 do 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do 1/1000); (≥ 1/10) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania 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 4. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów

	Niezbyt często	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków[1)]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Często	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
	Niezbyt często	Chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak piersi, 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 granulocytoza), niedokrwistość
	Często	Leukocytoza, małopłytkowość
	Niezbyt często	Samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	Sarkoidoza[1)], zapalenie naczyń
	Rzadko	Anafilaksja[1)]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów
	Często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
	Niezbyt często	Udar mózgu[1)], drżenie 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	Zatrzymane akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie, 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 (pneumonitis), 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 (zespół Sjogrena)
	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)]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym

		łuszczyca krostkowa dłoni i stóp)[1)], pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie[1)], świąd
	Niezbyt często	Poty nocne, blizna
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy[1)], zespół Stevensa-Johnsona[1)], obrzęk naczynioruchowy[1)], zapalenie naczyń skóry[1)], liszajowate zmiany skórne[1)]
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego[1)]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększona aktywność 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 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 ze zgłoszeń 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

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

Zapalenie błony naczyniowej oka

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyny 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 części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu adalimumabem po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich 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, pneumocystoza, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem uaktywnienia się utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów pediatrycznych podczas badań klinicznych adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych), gdzie ekspozycja wynosiła 655,6 pacjentolat. 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 pacjentolat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 80,0 pacjentolat. W badaniu klinicznym produktu adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 93 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjentolat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego

adalimumabu u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie ekspozycja wynosiła 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanych części głównych badań klinicznych adalimumabu trwających co najmniej 12 tygodni u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1000 pacjentolat u 5291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjentolat u 3444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabemm 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 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjentolat 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 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie kontrolowane części tych badań klinicznych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte będące ich kontynuacją, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

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 pacjentolat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjentolat (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 adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górna granica normy (GGN) wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

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

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 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,9% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W czasie do 52 tygodni leczenia, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN 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 x GGN wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,8% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

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

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 do16 tygodnia zwiększenie aktywności AlAT > 3 x GGN 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 w okresie do 80 tygodni z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni odpowiednio u pacjentów leczonych adalimumabem i pacjentów leczonych produktem porównawczym, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III produktu 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 przemijające i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, 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

Yuflyma 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 interakcje 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 Biernackiego (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 stanu zapalnego.

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 stwierdzono zmniejszenie liczby komórek charakteryzujących się ekspresją wskaźników stanu zapalnego 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 stosowania adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych podwójnie zaślepionych badaniach 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 u których dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub
80 mg adalimumabu lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II w RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Podawano im adalimumabu w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień naprzemiennie z placebo w pozostałych tygodniach lub adalimumab co tydzień przez 26 tygodni; placebo podawano co tydzień 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 naprzemiennie z wstrzyknięciami placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia, 457 pacjentów włączono do fazy otwartej będącej kontynuacją tego badania, w której adalimumabu 40 mg/MTX podawano 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 przydzieleni 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, będącej kontynuacją tego 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 adalimumabu 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 5.

Tabela 5.
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	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%

12 miesięcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	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

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 będącej kontynuacją 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. Stuczternastu 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 w porównaniu do grupy otrzymującej placebo osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR 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 6).

Tabela 6.
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, będącej kontynuacją 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 (CRP) < 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 ($p < 0,001$) w odniesieniu do uzyskania małej aktywności choroby u pacjentów z niedawno rozpoznanym umiarkowanym do ciężkiego 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 fazie remisji po 10 latach.

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 7).

W fazie otwartej, będącej 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 zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 7.
Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III w RZS

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg co drugi	Placebo/MTX adalimumab/MTX	Wartość p

		tydzień	(95% przedział ufności[b])	
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] metotreksat

[b] 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem a adalimumabem

[c] na podstawie analizy rang

[d] zwężenie szpar stawowych

W badaniu V w RZS, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz Tabela 8).

Tabela 8.
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, będącej kontynuacją 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 sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakość życia i sprawność fizyczną 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 według skróconego kwestionariusza 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 sumaryczną punktację składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. Physical Component Summary, PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

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

W badaniu V w RZS, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa kwestionariusza SF-36 dotycząca sprawności fizycznej 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).

Łuszczyca

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) [zmienione chorobowo ≥ 10% powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych 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 stosowania i skuteczność 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 otwartym otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie ≥PASI 75 utrzymywała się 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) do „ciężkiej" (41%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

W badaniu II w łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 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 niż16 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%) do „umiarkowanej" (48%), „ciężkiej" (46%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III w łuszczycy mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, 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 PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz Tabele 9 i 10).

Tabela 9.
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 10.
Badanie II 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 otwartego badania kontynuacyjnego 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 w otwartym badaniu kontynuacyjnym. 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 nieodpowiadających na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu zdarzeń 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 otwartym badaniu kontynuacyjnym (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w otwartym badaniu kontynuacyjnym. 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 w okresie zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia, odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta" lub „prawie czysta" uzyskano łącznie u 76,5% (218/285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123/178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95/107] 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 zależnej 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 dotyczących sprawności fizycznej i psychicznej w kwestionariuszu SF-36 była również istotna w porównaniu do placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym 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 stosowania 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 od 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 stosowania 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 łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), ogólną ocenę lekarską łuszczycy paznokci rąk (ang. Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (patrz Tabela 11). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area, BSA) zajętą przez zmiany łuszczycowe [BSA ≥ 10% (60% pacjentów) oraz BSA<10% i ≥5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 11.
Badanie IV w łuszczycy – wyniki skuteczności w 16, 26 i 52. tygodniu

Punkt końcowy	16. tydzień Kontrolowane placebo		26. tydzień Kontrolowane placebo		52. tydzień Próba otwarta
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg, co drugi tydzień N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg, co drugi tydzień N=109	Adalimumab 40 mg, co drugi tydzień N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F czysta/minimalna oraz 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 *vs.* placebo					

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 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 co tydzień. W okresie badania nie zezwalano na jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (adalimumab 40 mg co tydzień, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali adalimumab 40 mg co tydzień 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 w i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg co tydzień. W okresie badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapie, 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 (adalimumab 40 mg co tydzień, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

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

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (ang. 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 11-stopniowej skali.

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 12). U pacjentów leczonych adalimumabem ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

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

	Badanie HS I		**Badanie HS II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg co tydzień**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg co tydzień**
Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o ≥ 30%[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

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

[c] Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów.

[d] 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 zależnej od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leczenie (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowie fizyczne mierzone sumaryczną punktacją składowej dotyczącej sprawności fizycznej w kwestionariuszu 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 większy 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 13).

Tabela 13.
Odsetek pacjentów[a] osiągających HiSCR[b] w 24. i 36. tygodniu, którym w 12. tygodniu powtórnie przydzielono leczenie 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%)

[c] Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia.

[d] Pacjenci spełniający wymienione w protokole kryteria utraty odpowiedzi lub nieuzyskujący 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 wyniósł 65,1%. W dłuższym leczeniu adalimumabem 40 mg raz w tygodniu przez 96 tygodni nie było nowych obserwacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania.

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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS) u młodzieży

Nie ma badań klinicznych adalimumab 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 po 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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1 500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych,

kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I w ChL-C (CLASSIC I) i badanie II w ChL-C (GAIN). 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 infliksymabem lub go nie tolerowali losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała160 mg adalimumabu w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie odpowiadały 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.

Odsetki indukcji remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChL-C przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14.
Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Badanie I w ChL-C: pacjenci nieleczeni 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

Podobne odsetki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg zaobserwowano przed upływem 8 tygodni, 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. Odsetki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 15. 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 15.
Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Placebo	**40 mg adalimumabu co drugi tydzień**	**40 mg adalimumabu 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] pacjenci przyjmujący początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo w leczeniu podtrzymującym. 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 liczby odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

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

Jakość życia

W badaniach I i II w ChL-C, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w kwestionariuszu swoistym dla choroby zapalnej jelit (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 stosowania 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 podwójnie zaślepionych, 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 adalimumabu 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 częściowej skali > 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 w celu potwierdzenia indukcji remisji oraz w 52. tygodniu w celu potwierdzenia 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 fazie remisji w 8. tygodniu, 21/41 (51%) pozostawało w remisji w 52. tygodniu.

W Tabeli 16 przedstawiono wyniki całej populacji badania II we WZJG.

Tabela 16.
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 częściowej skali > 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 częściowej skali 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 kontynuacją tych badań. Po 3 latach terapii adalimumabem, 75% pacjentów (301/402) pozostawało w remisji ocenianej w częściowej skali 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 według kwestionariusza swoistego dla choroby zapalnej jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Zapalenie błony naczyniowej oka

Bezpieczeństwo stosowania 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 jednoczesne 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 acuity, 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 17). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz Rycina 1).

Tabela 17.
Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II

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

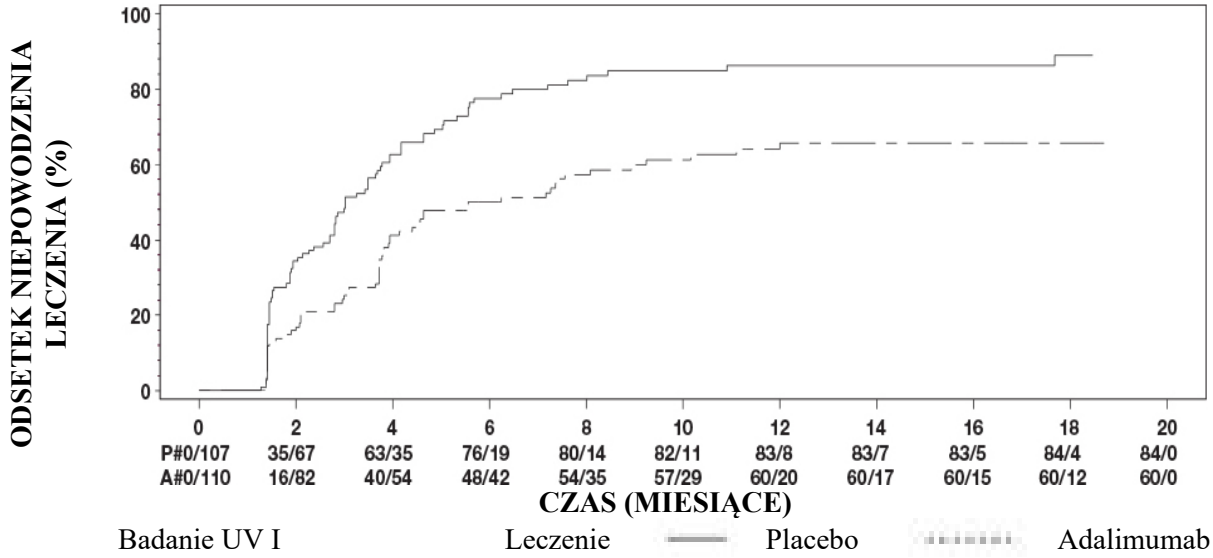
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania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

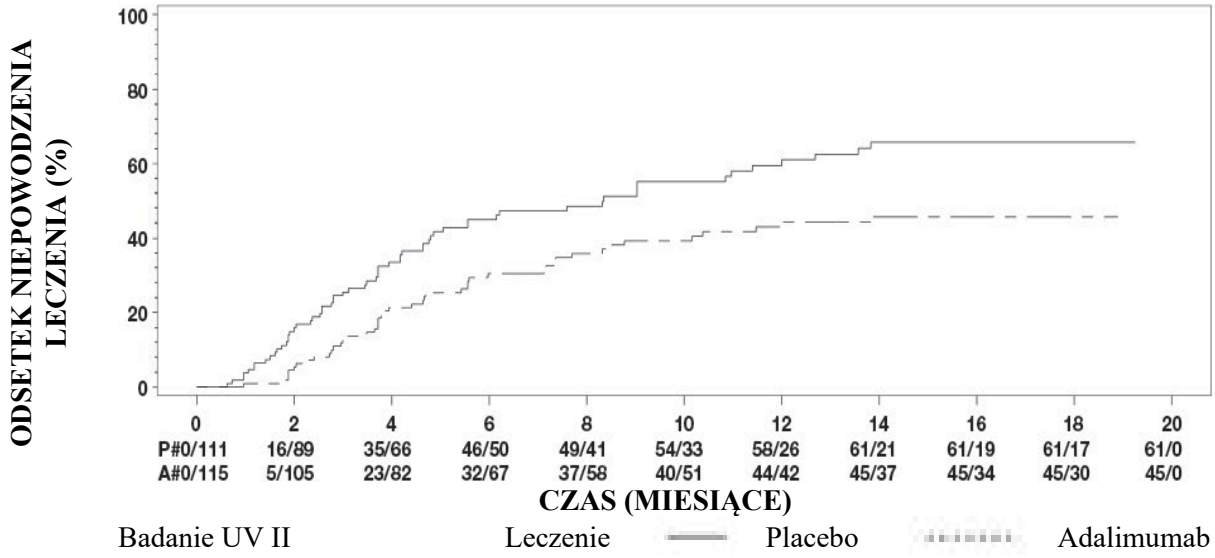
[a] HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

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

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

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w 6. lub po 6. tygodniu (badanie UV I) oraz w 2. 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 będącego kontynuacją 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

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.

Pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w badaniach I, II i III, w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnie badano na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych głównych badaniach klinicznych przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 5,5% (58/1053) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 0,5% (2/370) otrzymujących placebo. U pacjentów nieotrzymujących jednocześnie metotreksatu częstość występowania wynosiła 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7/269 pacjentów (2,6%) i u 19/487 pacjentów (3,9%) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 77/920 pacjentów (8,4%) leczonych adalimumabem stosowanym w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) otrzymujących długookresowe leczenie adalimumabem w monoterapii, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym odstawienia leczenia, a następnie jego wznowienia, częstość występowania przeciwciał przeciw adalimumabowi po wznowieniu leczenia (11 z 482 pacjentów, 2,3%) była podobna do częstości obserwowanej przed odstawieniem leczenia (11 z 590 pacjentów, 1,9%).

U pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 10 z 99 osób (10,1%) leczonych adalimumabem.

U dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna odsetek powstawania przeciwciał przeciw adalimumabowi u pacjentów otrzymujących adalimumab wynosił 3,3%.

U dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 4,8% (12/249) pacjentów leczonych adalimumabem.

U dzieci i młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego, czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego odsetek powstawania przeciwciał przeciw adalimumabowi u pacjentów otrzymujących adalimumab wynosił 3%.

Analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i dlatego nie jest możliwe porównanie z wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów.

Dzieci i młodzież

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS) u młodzieży

Nie ma badań klinicznych produktu Yuflyma 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 po tym samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

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

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

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

W 4. tygodniu, pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich aktualnej masy ciała do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego: „mała dawka" lub „standardowa dawka", co przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18. Schemat leczenia podtrzymującego

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

Wyniki dotyczące skuteczności

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

Odsetki uzyskania remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości

PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w Tabeli 19. Odsetki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 19.
Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży
Remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI

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

Tabela 20.
Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Dawka standardowa 40/20 mg, co drugi tydzień	**Mała dawka 20/10 mg, co drugi tydzień**	**Wartość p[1]**
Zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów	**N=33**	**N=38**	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie przyjmowania leków immunomodulujących[2]	**N=60**	**N=38**	
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

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

5 Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie w 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.

6 Definiowane jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w czasie rozpoczynania badania, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

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

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

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu 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 produktem adalimumab, 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 produktem adalimumabu 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 produktem adalimumabu 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

produktem adalimumab metodą podwójnie ślepej próby zostały przedstawione w Tabeli 21.

Tabela 21. 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 dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. [c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej produktu adalimumab podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 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 (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.		

W 52. tygodniu oceniono remisję kliniczną wg FMS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu, odpowiedź kliniczną wg FMS (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny punktowej w skali Mayo o ≥ 3 punkty i ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, gojenie się błony śluzowej wg FMS (zdefiniowane jako ocena parametru endoskopowego w skali Mayo ≤ 1) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, remisję kliniczną wg FMS u pacjentów będących w remisji w 8. tygodniu oraz odsetek uczestników badania pozostających w remisji bez stosowania kortykosteroidów wg FMS wśród odpowiadających na leczenie w 8. tygodniu. Ocenie poddano pacjentów, którzy otrzymywali produkt 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 22).

Tabela 22. Wyniki skuteczności w 52. tygodniu

	Adalimumab[a] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień N=31	**Adalimumab[b] Maksymalnie 40 mg co tydzień** N=31
Remisja kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Wygojenie błony śluzowej u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisja kliniczna u pozostających w remisji wg PMS w 8. tygodniu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów u odpowiadających na leczenie w skali PMS w 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 do badania.
Uwaga: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.

Dodatkowymi, eksploracyjnymi punktami końcowymi dla oceny skuteczności były odpowiedź kliniczna według pediatrycznego współczynnika aktywności wrzodziejącego jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (zdefiniowana jako zmniejszenie oceny wg PUCAI o ≥ 20 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) oraz remisja kliniczna wg PUCAI (zdefiniowana jako ocena wartości wskaźnika PUCAI < 10) w 8. i 52. tygodniu (Tabela 23).

Tabela 23. Wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych wg PUCAI

	8. tydzień	
	Adalimumab[a] Maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / placebo w 1. tygodniu N=30	**Adalimumab[b,c] Maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu** N=47
Remisja kliniczna wg PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. tydzień	
	Adalimumab[d] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień N=31	**Adalimumab[e] Maksymalnie 40 mg co tydzień** N=31
Remisja kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg (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 produktu adalimumab podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 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 (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
Uwaga 2: Uznano, że pacjenci, dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.
Uwaga 3: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.

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

Jakość życia

W grupach leczonych produktem adalimumab 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 wartości wyjściowej.

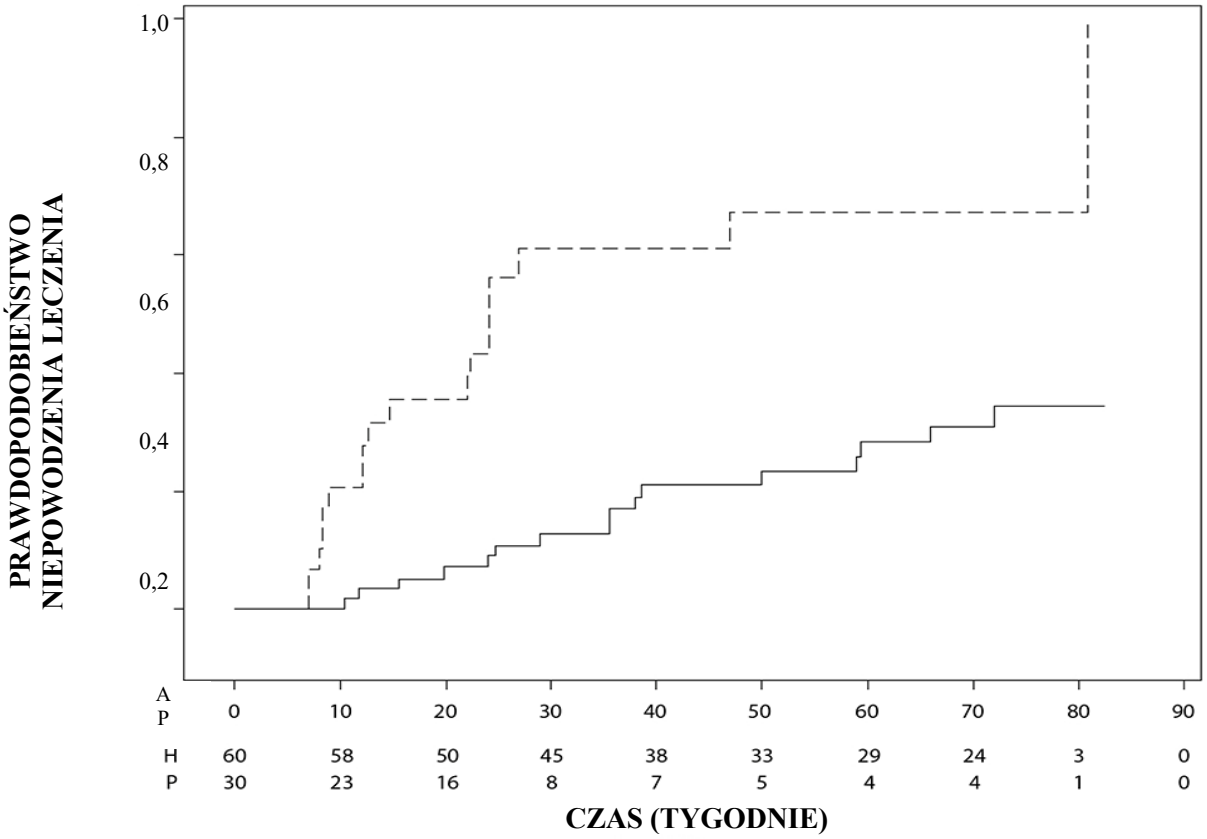
Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab 20 mg (jeśli <30 kg) lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia". Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka lub częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie leczenia na dłuższy okres.

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz Rycina 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 oszacować, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych uczestników badania. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym w zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży



Uwaga: P = Placebo (liczba zagrożonych pacjentów); A = 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 od 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła od 5 do 6 litrów, 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 31-96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) średnie minimalne stężenie (ang. trough) 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 (ang. trough) w stanie stacjonarnym 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) stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 µg/ml w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia włącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u młodzieży z HS określano stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i symulację w oparciu o farmakokinetykę 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 co tydzień.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg adalimumabu w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne (ang. trough) adalimumabu w surowicy wynoszące około 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu 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 adalimumabu co drugi tydzień w stanie stacjonarnym obserwowano średnie stężenia minimalne wynoszące około 7 µg/ml.

U pacjentów pediatrycznych z ChL-C o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, 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 (ang. trough) adalimumabu w surowicy 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 (ang. trough) adalimumabu w surowicy 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 co tydzień, średnie (±SD) stężenia adalimumabu w surowicy 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 (ang. trough) adalimumabu w surowicy 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 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 nasycającej 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 populacyjne modelowanie farmakokinetyki 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.

Stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i farmakokinetyki/farmakodynamiki i symulację przewidywano 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

Populacyjne analizy farmakokinetyki uwzgledniające dane od ponad 1300 pacjentów z 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 z mierzalnym stężeniem AAA.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań dotyczących badań toksyczności po podaniu pojedynczym i 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 gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy
Sodu octan trójwodny
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano 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 ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jedna ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz z produktem Yuflyma może być przechowywany w temperaturze do 25°C przez okres do 31 dni. Ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostaną zużyte w ciągu 31 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

<u>Yuflyma 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</u>

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szkło typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą z osłoną (elastomer termoplastyczny).

Opakowania zawierają:
- 1 ampułko-strzykawkę (0,8 ml jałowego roztworu) i 2 gaziki nasączone alkoholem.

<u>Yuflyma 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły</u>

Strzykawka jest wykonane z szkła typu I z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą z osłoną (elastomer termoplastyczny).

Opakowania zawierają:

- 1 ampułko-strzykawkę z osłoną (0,8 ml jałowego roztworu) i 2 gaziki nasączone alkoholem.

Yuflyma 80 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu do stosowania u pacjenta zawierający ampułko-strzykawkę. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza jest wykonana z szkła typu 1 z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igły z osłoną (z elastomeru termoplastycznego).

Opakowania zawierają:
- 1 półautomatyczny wstrzykiwacz (0,8 ml jałowego roztworu) i 2 gaziki nasączone alkoholem.
- 3 półautomatyczne wstrzykiwacze (0,8 ml jałowego roztworu) i 4 gaziki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie rodzaje i 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Yuflyma 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/20/1513/015
EU/1/20/1513/016

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lutego 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

Yuflyma 20 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Yuflyma 20 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka z pojedynczą dawką 0,2 ml zawiera 20 mg adalimumabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Roztwór ma postać lekko opalizującego, bezbarwnego do jasnobrązowego płynu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt Yuflyma w skojarzeniu z metotreksatemjest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznegozapalenia 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 Yuflyma 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 Yuflyma jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścicgnistych 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 Yuflyma jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej 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.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Yuflyma 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.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

W czasie leczenia produktem Yuflyma należy zoptymalizować inne stosowane jednocześnie leczenie (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 Yuflyma u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 1). Produkt Yuflyma podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1 Dawka produktu Yuflyma 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 ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

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

Produkt Yuflyma może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od

indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

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

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

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

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

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

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

Tabela 3 Dawka produktu Yuflyma 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 kontynuować leczenie dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

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

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

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

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

Tabela 4 Dawka adalimumabu 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 dawkowania:

- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie do 12. tygodnia.

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

Produkt Yuflyma 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 Yuflyma u dzieci i młodzieży z zapalaniem błony naczyniowej oka w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 5). Produkt Yuflyma 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 5 Dawka produktu Yuflyma u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej

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 Yuflyma, 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 produktu 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).

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

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

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

Sposób podawania

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

Produkt Yuflyma jest dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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 ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego dokładnie monitorować w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Yuflyma. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Yuflyma 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 ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Yuflyma (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

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

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, lub inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i pneumocystoza.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, septyczne 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 Yuflyma 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 Yuflyma (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy bardzo 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 Yuflyma, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Yuflyma, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia gruźlicy pomimo ujemnego wyniku 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 leczenia adalimumabem 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 Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma, 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 Yuflyma przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych 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 Yuflyma 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 oraz chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Yuflyma u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Yuflyma, 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 Yuflyma 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 produktu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Yuflyma 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 długotrwałą wysoce aktywną chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie 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 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 produktu Yuflyma. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Yuflyma (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Yuflyma 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 Yuflyma. 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 przesiewowym 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 Yuflyma 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 Yuflyma u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

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

otrzymujących adalimumab.

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

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

Procesy autoimmunologiczne

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

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści 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 adalimumabemm jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postpowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że

adalimumab nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 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.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,2 ml, to znaczy uznaje się go 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 ten lek 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 adalimumabu i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF").

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu adalimumabu 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 Yuflyma.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2 100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem ze znanym zakończeniem, 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 początkowe) 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 zgłaszano 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 rozwojowej prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu nie są dostępne (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 ludzkiego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku ludzkim w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają wewnątrzjelitowej proteolizie i mają małą biodostępność. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt Yuflyma 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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie części nosowej gardła, 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, częstość występowania i typ działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 6 poniżej, działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do 1/1000); (≥ 1/10) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania 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 6 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec,

		martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
	Niezbyt często	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków[1)]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Często	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
	Niezbyt często	Chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak piersi, 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 granulocytoza), niedokrwistość
	Często	Leukocytoza, małopłytkowość
	Niezbyt często	Samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	Sarkoidoza[1)], zapalenie naczyń
	Rzadko	Anafilaksja[1)]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów
	Często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany nastroju (w tym depresja),

		niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
	Niezbyt często	Udar mózgu[1)], drżenie 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	Zatrzymane akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie, 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 (pneumonitis), 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 (zespół Sjogrena)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy
	Rzadko	Perforacja jelita[1)]
Zaburzenia wątroby i dróg	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

żółciowych*	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)]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczyca krostkowa dłoni i stóp)[1)], pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie[1)], świąd
	Niezbyt często	Poty nocne, blizna
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy[1)], zespół Stevensa-Johnsona[1)], obrzęk naczynioruchowy[1)], zapalenie naczyń skóry[1)], liszajowate zmiany skórne[1)]
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego[1)]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększona aktywność 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 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 ze zgłoszeń 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.

Zapalenie błony naczyniowej oka

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyny 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 części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu adalimumabem po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich 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, pneumocystoza, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem uaktywnienia się utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów pediatrycznych podczas badań klinicznych adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych), gdzie ekspozycja wynosiła 655,6 pacjentolat. 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 pacjentolat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 80,0 pacjentolat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego adalimumabu u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie ekspozycja wynosiła 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanych części głównych badań klinicznych adalimumabu trwających co najmniej 12 tygodni u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1000 pacjentolat u 5291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjentolat u 3444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabemm 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 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjentolat 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 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie kontrolowane części tych badań klinicznych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte będące ich kontynuacją, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

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 pacjentolat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjentolat (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 adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górna granica normy (GGN) wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

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

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 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,9% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W czasie do 52 tygodni leczenia, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN 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 x GGN wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,8% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

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

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 w okresie do 80 tygodni z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni odpowiednio u pacjentów leczonych adalimumabem i pacjentów leczonych produktem porównawczym, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

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

Yuflyma 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 interakcje 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 Biernackiego (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 stanu zapalnego.

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 stwierdzono zmniejszenie liczby komórek charakteryzujących się ekspresją wskaźników stanu zapalnego 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) u dorosłych

W badaniach klinicznych adalimumab oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych podwójnie zaślepionych badaniach 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 u których dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg adalimumabu lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II w RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Podawano im adalimumabu w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień naprzemiennie z placebo w pozostałych tygodniach lub adalimumab co tydzień przez 26 tygodni; placebo podawano co tydzień 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 naprzemiennie z wstrzyknięciami placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia, 457 pacjentów włączono do fazy otwartej będącej kontynuacją tego badania, w której adalimumabu 40 mg/MTX podawano 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 przydzieleni 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, będącej kontynuacją tego 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 7.

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

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 będącej kontynuacją 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. Stuczternastu 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 w porównaniu do grupy otrzymującej placebo osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR 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 8).

Tabela 8
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, będącej kontynuacją 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 (CRP) < 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 ($p < 0,001$) w odniesieniu do uzyskania małej aktywności choroby u pacjentów z niedawno rozpoznanym umiarkowanym do ciężkiego 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 fazie remisji po 10 latach.

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 9).

W fazie otwartej, będącej 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 zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 9
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] metotreksat

[b] 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem a adalimumabem

[c] na podstawie analizy rang

[d] zwężenie szpar stawowych

W badaniu V w RZS, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz Tabela 10).

Tabela 10
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	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001

Sharpa						
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, będącej kontynuacją 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 sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakość życia i sprawność fizyczną 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 według skróconego kwestionariusza 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 sumaryczną punktację składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. Physical Component Summary, PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

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

W badaniu V w RZS, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa kwestionariusza SF-36 dotycząca sprawności fizycznej 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 stosowania i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) [zmienione chorobowo ≥ 10% powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych 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 stosowania i skuteczność 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 otwartym otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie ≥PASI 75 utrzymywała się 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) do „ciężkiej" (41%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

W badaniu II w łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 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 niż16 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%) do „umiarkowanej" (48%), „ciężkiej" (46%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III w łuszczycy mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, 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 PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz Tabele 11 i 12).

Tabela 11
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] $p \leq 0,001$, adalimumab w porównaniu do placebo		

Tabela 12
Badanie II 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 otwartego badania kontynuacyjnego 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 w otwartym badaniu kontynuacyjnym. 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 nieodpowiadających na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu zdarzeń 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 otwartym badaniu kontynuacyjnym (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w otwartym badaniu kontynuacyjnym. 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 w okresie zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia, odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta" lub „prawie czysta" uzyskano łącznie u 76,5% (218/285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123/178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95/107] 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 zależnej 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 dotyczących sprawności fizycznej i psychicznej w kwestionariuszu SF-36 była również istotna w porównaniu do placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym 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 stosowania 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 od 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 stosowania 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 łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), ogólną ocenę lekarską łuszczycy paznokci rąk (ang. Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (patrz Tabela 13). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area, BSA) zajętą przez zmiany łuszczycowe [BSA ≥ 10% (60% pacjentów) oraz BSA<10% i ≥5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 13
Badanie IV w łuszczycy – wyniki skuteczności w 16, 26 i 52. tygodniu

Punkt końcowy	16. tydzień Kontrolowane placebo		26. tydzień Kontrolowane placebo		52. tydzień Próba otwarta
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg, co drugi tydzień N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg, co drugi tydzień N=109	Adalimumab 40 mg, co drugi tydzień N=80

≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F czysta/minimalna oraz 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 *vs.* placebo					

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dorosłych

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

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I w ChL-C (CLASSIC I) i badanie II w ChL-C (GAIN). 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 infliksymabem lub go nie tolerowali losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała160 mg adalimumabu w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie odpowiadały 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.

Odsetki indukcji remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChL-C przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14
Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Badanie I w ChL-C: pacjenci nieleczeni 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

Podobne odsetki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg zaobserwowano przed upływem 8 tygodni, 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. Odsetki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 15. 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 15
Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Placebo	**40 mg adalimumabu co drugi tydzień**	**40 mg adalimumabu 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] pacjenci przyjmujący początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo w leczeniu podtrzymującym. 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 liczby odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

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

Jakość życia

W badaniach I i II w ChL-C, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w kwestionariuszu swoistym dla choroby zapalnej jelit (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 stosowania 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 jednoczesne 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 acuity, 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 16). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz Rycina 1).

Tabela 16
Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II

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

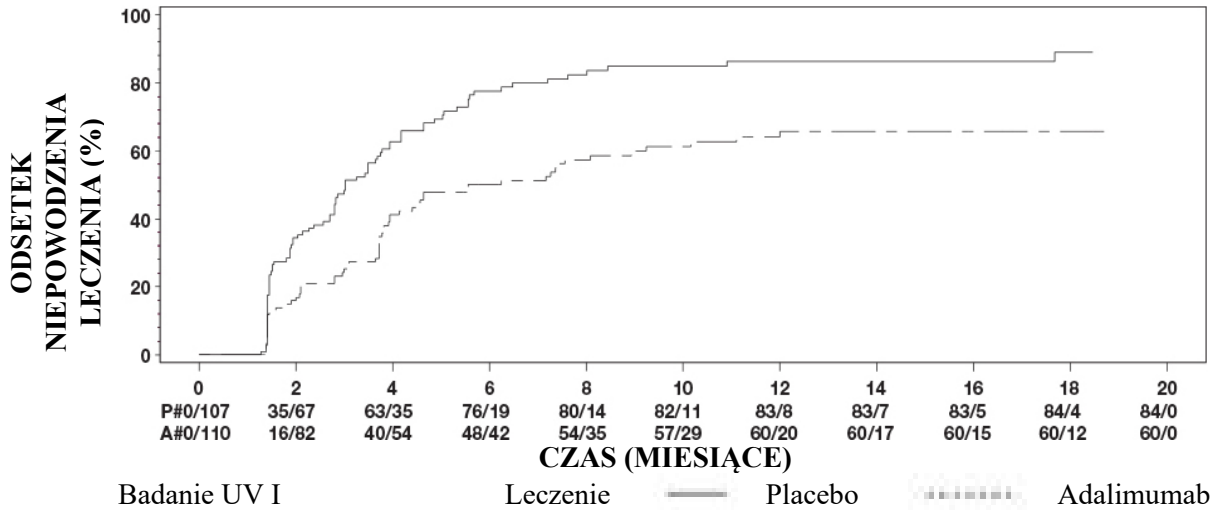
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania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

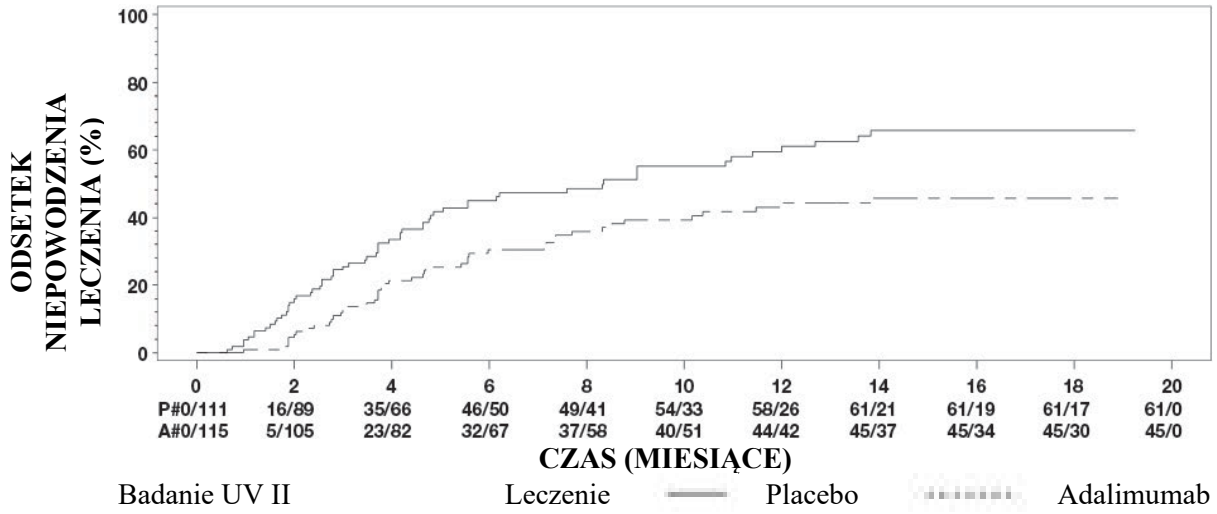
d HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

e *P* - wartość dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank.

f NE = nieoznaczalne (ang. not estimable). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w 6. lub po 6. tygodniu (badanie UV I) oraz w 2. 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 będącego kontynuacją 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

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.

U pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 15,8% (27/171) pacjentów leczonych adalimumabem. U pacjentów niestosujących jednocześnie metotreksatu, częstość występowania wynosiła 25,6% (22/86) pacjentów w porównaniu do 5,9% (5/85) pacjentów, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem. U pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 do < 4 lat lub 4 lat i powyżej, o masie ciała < 15 kg, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7% (1/15) pacjentów. Ten jeden pacjent otrzymywał jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 10,9% (5/46) pacjentów leczonych adalimumabem. U pacjentów niestosujących jednocześnie metotreksatu, stwierdzono je u 13,6% (3/22) pacjentów w porównaniu z 8,3% (2/24) pacjentów, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

Pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w badaniach I, II i III, w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnie badano na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych głównych badaniach klinicznych przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 5,5% (58/1053) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 0,5% (2/370) otrzymujących placebo. U pacjentów nieotrzymujących jednocześnie metotreksatu częstość występowania wynosiła 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 5/38 pacjentów (13%) leczonych adalimumabem 0,8 mg/kg mc. w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 77 z 920 pacjentów (8,4%) leczonych adalimumabem stosowanym w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) otrzymujących długookresowe leczenie adalimumabem w monoterapii, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym odstawienia leczenia, a następnie jego wznowienia, częstość występowania przeciwciał przeciw adalimumabowi po wznowieniu leczenia (11 z 482 pacjentów, 2,3%) była podobna do częstości obserwowanej przed odstawieniem leczenia (11 z 590 pacjentów, 1,9%).

U dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna odsetek powstawania przeciwciał przeciw adalimumabowi u pacjentów otrzymujących adalimumab wynosił 3,3%.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7 z 269 pacjentów (2,6%).

U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 4,8% (12/249) pacjentów leczonych adalimumabem.

Analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i dlatego nie jest możliwe porównanie ze wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów.

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 II) u dzieci z czynną postacią wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub

MIZS o dalszym przebiegu wielostawowym, u których występowały rozmaite typy początku MIZS [najczęściej seronegatywne (RF-) lub seropozytywne (RF+) zapalenie wielostawowe lub rozszerzająca się postać skąpostawowa].

pJIA-I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (ang. open-label lead in, OL LI) pacjentów przydzielono do dwóch grup - leczonych MTX (metotreksatem) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX, albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego leku. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki leków z grupy NLPZ i (lub) prednizon (≤ 0,2 mg/kg mc./dobc lub maksymalnie 10 mg/dobc). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumabu 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 17.

Tabela 17
Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI

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

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby i otrzymywali albo adalimumab w dawce 24 mg/m$_2$ pc. do maksymalnie 40 mg albo placebo co drugi tydzień przez dodatkowo 32 tygodnie lub do momentu reaktywacji choroby. Kryteria reaktywacji choroby określono jako pogorszenie o ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowych ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, ≥ 2 zaatakowanych czynną chorobą stawów lub poprawę o > 30% nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie reaktywacji choroby, pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy otwartej będącej kontynuacją badania.

Tabela 18
Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS

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

reaktywacji choroby				

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

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

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

pJIA-II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym u 32 dzieci
(w wieku od 2 do <4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała <15 kg) z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wielostawowym MIZS. Pacjenci otrzymywali adalimumab 24 mg/m$_2$ pc., do maksymalnie 20 mg co drugi tydzień jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym przez co najmniej 24 tygodnie. W okresie badania większość pacjentów przyjmowała równocześnie MTX, a mniej z nich informowało o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

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

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6 do 17 lat), u których rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 24 mg/m$_2$ pc. do maksymalnie 40 mg albo do grupy otrzymującej placebo; produkty podawano co drugi tydzień przez okres 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie zaślepioną nastąpiła faza otwarta (ang. open-label, OL), podczas której pacjentom podawano adalimumab w dawce 24 mg/m$_2$ pc. do maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień, podskórnie, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i (lub) tkliwość) w okresie od początku badania do tygodnia 12., która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej -88,9%) w grupie otrzymującej adalimumab w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem

liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie OL do 156. tygodnia wyłącznie u 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, którzy pozostali w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, takich jak liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. tender joint count, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. swollen joint count, SJC) oraz odpowiedź 50 i 70 w pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym kontrolowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu w skali PGA ≥ 4 [definiowana jako ogólna ocena lekarska (ang. Physician's Global Assessment) lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała (ang. Body Surface Area, BSA) lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi lub wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 lub ≥ 10 z istotnym klinicznie zajęciem twarzy, genitaliów, dłoni i (lub) stóp] niewystarczająco kontrolowaną po 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 19
Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży Wyniki skuteczności w 16. Tygodniu

	MTX[a] N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg, co drugi tydzień N=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: czysta/prawie czysta[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] MTX = metotreksat [b] P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg 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 w celu wykrycia utraty kontroli choroby (tzn. pogorszenia oceny PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów powtórnie poddano leczeniu adalimumabem 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień przez dodatkowe 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzedniej fazie podwójnie zaślepionej: odpowiedź na leczenie PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i ocena PGA „czysta" lub „prawie czysta" u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

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

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

Adalimumab oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg) u 192 pacjentów między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do

ciężkiego, co definiowano jako wartość pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) > 30. Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChL-C [w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący]. Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali odpowiadać na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

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

W 4. tygodniu, pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich aktualnej masy ciała do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego: „mała dawka" lub „standardowa dawka", co przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20 Schemat leczenia podtrzymującego

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

Wyniki dotyczące skuteczności

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

Odsetki uzyskania remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w Tabeli 21. Odsetki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 21
Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży
Remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI

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

Tabela 22
Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Dawka	Mała dawka	Wartość p1

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

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

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

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

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

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

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

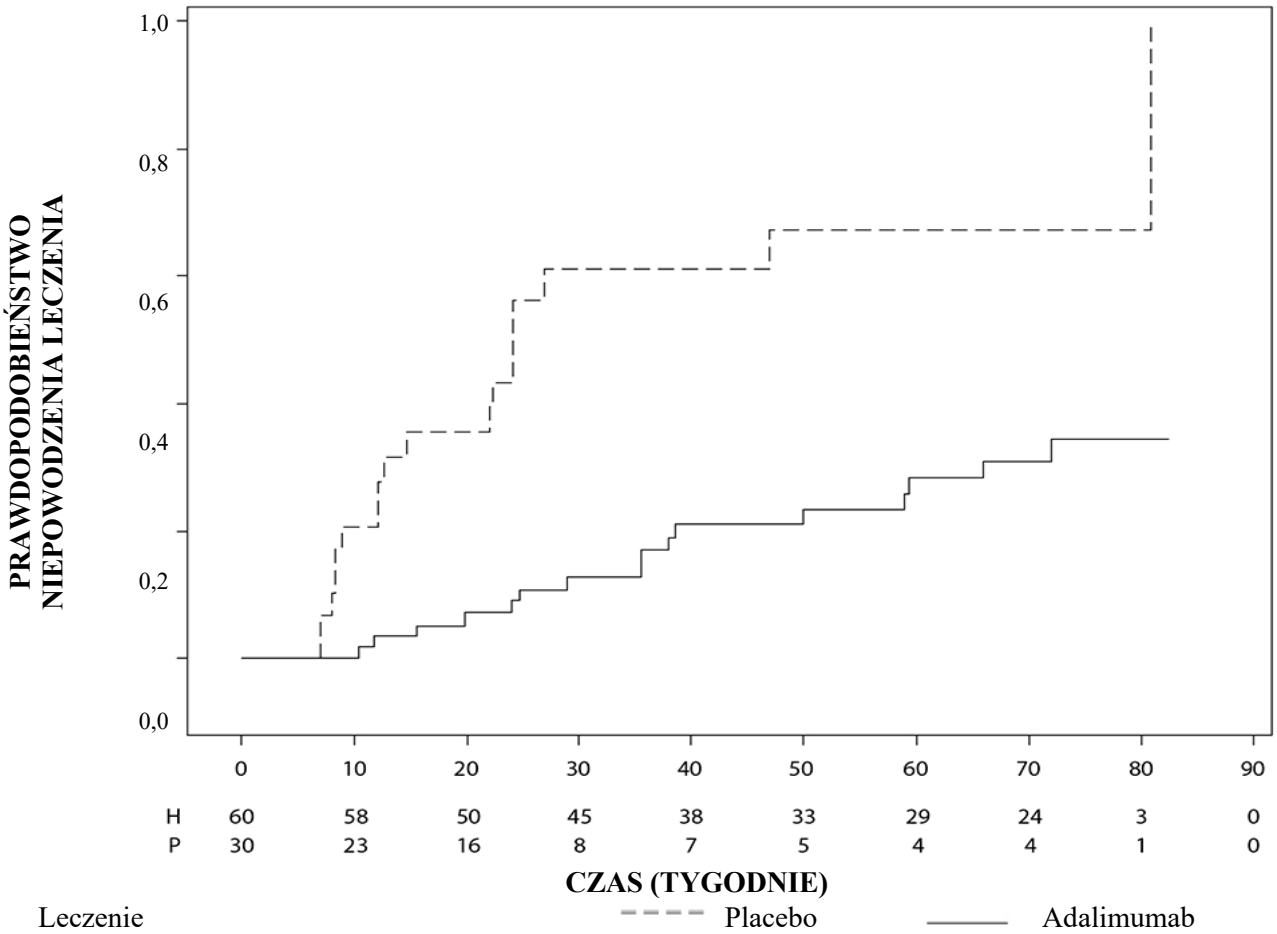
Pierwszorzędowym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia". Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka lub częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone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

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz Rycina 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 oszacować, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych uczestników badania. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka (ang.

hazard ratio, HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym w zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży



Uwaga: P = Placebo (liczba zagrożonych pacjentów); A = adalimumab (liczba zagrożonych pacjentów).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m2 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 (ang. trough) 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/m2 pc., średnie minimalne stężenie (ang. trough) 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/m2 pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień, średnie minimalne stężenia (ang. trough) 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).

U pacjentów pediatrycznych z ChL-C o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, 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 (ang. trough) adalimumabu w surowicy 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 (ang. trough) adalimumabu w surowicy 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 co tydzień, średnie (±SD) stężenia adalimumabu w surowicy 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 populacyjne modelowanie farmakokinetyki 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.

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).

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 od 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła od 5 do 6 litrów, 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 31-96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) średnie minimalne stężenie (ang. trough) 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 (ang. trough) w stanie stacjonarnym wynosiło 5 μg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg adalimumabu w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne (ang. trough) adalimumabu w surowicy wynoszące około 5,5 μg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu 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 adalimumabu co drugi tydzień w stanie stacjonarnym obserwowano średnie stężenia minimalne wynoszące około 7 μg/ml.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki nasycającej 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.

Stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i farmakokinetyki/farmakodynamiki i symulację przewidywano 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

Populacyjne analizy farmakokinetyki uwzgledniające dane od ponad 1300 pacjentów z 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 z mierzalnym stężeniem AAA.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań dotyczących badań toksyczności po podaniu pojedynczym i 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 gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy
Sodu octan trójwodny
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano 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 ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jedna ampułko-strzykawka z produktem Yuflyma może być przechowywany w temperaturze do 25°C przez okres do 31 dni. Ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostaną zużyte w ciągu 31 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Yuflyma 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szkło typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą z osłoną (elastomer termoplastyczny).

Opakowania zawierają:
- 1 ampułko-strzykawkę (0,2 ml jałowego roztworu) i 2 gaziki nasączone alkoholem.
- 2 ampułko-strzykawki (0,2 ml jałowego roztworu), i 2 gaziki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie rodzaje i 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Yuflyma 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/20/1513/017
EU/1/20/1513/018

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lutego 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 IncheonRepublika Korei

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

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Niemcy

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Niemcy

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Hiszpania

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 leczniczego Yuflyma do obrotu w każdym Państwie Członkowskim podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z Organem Kompetentnym Państwa Członkowskiego treść i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, kanały dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu. Program edukacyjny składa się z Karty Przypominajaca dla Pacjenta.

Karta Przypominajaca dla Pacjenta zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, które pacjent musi znać przed rozpoczęciem leczenia produktem Yuflyma. Ta karta przypomnająca ma na celu podkreślenie ryzyka wystąpienia poważnych zakażeń, gruźlicy, nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych (w tym stwardnienia rozsianego [SM], zespołu Guillaina Barrésa [GBS] i zapalenia nerwu wzrokowego [ON]) oraz choroby BCG po podaniu żywej szczepionki BCG niemowlętom narażonych na produkt Yuflyma *in utero*.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Yuflyma jest dopuszczony do obrotu, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia, którzy mogą przepisywać adalimumab i wszyscy pacjenci, którzy mają go stosować, mieli dostęp do następującego programu edukacyjnego/otrzymali następujące materiały edukacyjne:

Karty z przypomnieniem dla pacjenta (osoby dorosłe, dzieci i młodzież) zawierają następujące kluczowe elementy:

- leczenie produktem Yuflyma może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakażeń, w tym gruźlicy, raka i
- problemów z układem nerwowym;
- objawy przedmiotowe i podmiotowe tych istotnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa i kiedy należy zwrócić się o pomoc do pracownika służby zdrowia;
- znaczenie nieprzyjmowania żywych szczepionek i informowania lekarza o leczeniu pacjentki w przypadku ciąży;
- instrukcje dotyczące zapisywania nazwy marki i numeru serii leku w celu zapewnienia identyfikowalności;
- dane kontaktowe lekarza, który przepisał adalimumab.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yuflyma 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, sodu octan trójwodny, glicyna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.
W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
2 gaziki nasączone alkoholem

2 ampułko-strzykawki
2 gaziki nasączone alkoholem

2 ampułko-strzykawki
4 gaziki nasączone alkoholem

6 ampułko-strzykawek
6 gazików nasączonych alkoholem

1 ampułkostrzykawka z osłoną igły
2 gaziki nasączone alkoholem

2 ampułkostrzykawki z osłoną igły
2 gaziki nasączone alkoholem

3 ampułkostrzykawki z osłoną igły
4 gaziki nasączone alkoholem

4 ampułkostrzykawki z osłoną igły
6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Dodatkowe informacje dotyczące przechowywania znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1513/001 1 ampułko-strzykawka
EU/1/20/1513/002 2 ampułko-strzykawki
EU/1/20/1513/003 4 ampułko-strzykawki
EU/1/20/1513/004 6 ampułko-strzykawek
EU/1/20/1513/005 1 ampułko-strzykawka z osłoną igły
EU/1/20/1513/006 2 ampułko-strzykawki z osłoną igły
EU/1/20/1513/007 4 ampułko-strzykawki z osłoną igły

EU/1/20/1513/008 6 ampułko-strzykawek z osłoną igły

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Yuflyma 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 PODANIA

Yuflyma 40 mg 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

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yuflyma 40 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz 0,4 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, sodu octan trójwodny, glicyna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

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 PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Dodatkowe informacje dotyczące przechowywania znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.
Przechowywać półautomatyczny wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać półautomatyczny wstrzykiwacze 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1513/009 1 wstrzykiwacz
EU/1/20/1513/010 2 wstrzykiwacze
EU/1/20/1513/011 4 wstrzykiwacze
EU/1/20/1513/012 6 wstrzykiwaczy

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Yuflyma 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 PODANIA

Yuflyma 40 mg do wstrzykiwań
adalimumab
Podanie podskórne

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.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yuflyma 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 80 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, sodu octan trójwodny, glicyna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.
W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
2 gaziki nasączone alkoholem

1 ampułkostrzykawka z osłoną igły
2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Dodatkowe informacje dotyczące przechowywania znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1513/013 1 ampułko-strzykawka
EU/1/20/1513/014 1 ampułko-strzykawka z osłoną igły

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Yuflyma 80 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 PODANIA

Yuflyma 80 mg 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

80 mg/0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yuflyma 80 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 80 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, sodu octan trójwodny, glicyna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 wstrzykiwacz
2 gaziki nasączone alkoholem

3 wstrzykiwacze
4 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Dodatkowe informacje dotyczące przechowywania znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.
Przechowywać półautomatyczny wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać półautomatyczny wstrzykiwacze 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1513/015 1 wstrzykiwacz
EU/1/20/1513/016 3 wstrzykiwacze

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Yuflyma 80 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 PODANIA

Yuflyma 80 mg do wstrzykiwań
adalimumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

80 mg/0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yuflyma 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 0,2 ml zawiera 20 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, sodu octan trójwodny, glicyna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.
W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
2 gaziki nasączone alkoholem

2 ampułko-strzykawki
2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.

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 ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Dodatkowe informacje dotyczące przechowywania znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1513/017 2 ampułko-strzykawki
EU/1/20/1513/018 1 ampułko-strzykawka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Yuflyma 20 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 PODANIA

Yuflyma 20 mg 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

20 mg/0,2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yuflyma 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta" zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Yuflyma. Kartę przypominającą dla pacjenta należy zachować podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniego wstrzyknięcia leku Yuflyma.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Lek Yuflyma zawiera substancję czynną adalimumab, lek działający na układ odpornościowy (obronny) organizmu.

Lek Yuflyma jest wskazany w leczeniu następujących chorób zapalnych:
- 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 zwyczajnej (plackowatej)
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- choroby Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Yuflyma, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych

wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, Yuflyma zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

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

Lek Yuflyma może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Yuflyma należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Lekarz zdecyduje, czy lek Yuflyma należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych jest chorobą zapalną stawów oraz miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 6 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

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.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu ciężkiego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, zazwyczaj związaną z łuszczycą.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Yuflyma może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę i pomóc zwiększyć ruchomość stawów. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą 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.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz·
- przewlekłej, 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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Yuflyma może zmniejszyć liczbę guzków i ropni spowodowanych przez chorobę oraz ból, który często jest związany z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży 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 Yuflyma działa zmniejszając ten stan zapalny.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Yuflyma

Kiedy nie stosować leku Yuflyma:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład 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 Yuflyma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

<u>Reakcje alergiczne</u>

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

<u>Zakażenia</u>

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (na przykład owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Yuflyma należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Yuflyma może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak:
  - gruźlica
  - zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie
  - ciężkie zakażenia krwi (posocznica)

- W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Yuflyma.

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie bardzo często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

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

<u>Gruźlica</u>

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Yuflyma nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.
  - U pacjentów otrzymujących lek Yuflyma obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Yuflym lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informacje o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
  - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
  - Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

<u>Zapalenie wątroby typu B</u>

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
  - Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV, lek Yuflyma może powodować uaktywnienie się wirusa.
  - W niektórych, rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Yuflyma. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Yuflyma.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Yuflyma 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.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Yuflyma.

    - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
    - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Yuflyma przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
    - Jeśli kobieta otrzymywała lek Yuflyma 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 opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Yuflyma w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Yuflyma występuje łagodna niewydolność serca, lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta. 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 Yuflyma.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.

    - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
    - U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych

nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Yuflyma stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Yuflyma.
- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
- Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.

- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Yuflyma 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

- Szczepienia: Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Yuflyma u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Yuflyma 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. Nie należy stosować leku Yuflyma z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:

- anakinra
- abatacept.

Lek Yuflyma można przyjmować łącznie z:
- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Yuflyma.
- 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 Yuflyma należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek Yuflyma w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku Yuflyma.
- Lek Yuflyma może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Yuflyma w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Yuflyma w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Yuflyma może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Yuflyma wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

Yuflyma 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 Yuflyma

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Yuflyma w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Yuflyma, jeśli inna dawka leku będzie konieczna.

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	40 mg co drugi tydzień	W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Yuflyma nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Yuflyma. Jeśli pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Yuflyma, lekarz może zalecić podawanie leku Yuflyma 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu tej samej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki, 40 mg co drugi tydzień.	Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.
Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg	Pierwsza dawka 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.	Nie dotyczy.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby). Po	Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

	kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza.	
Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu tej samej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień.	Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Yuflyma 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym

Choroba Leśniowskiego-Crohna		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi	Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień.

	tydzień.	

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 40 mg). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Yuflyma, nawet po ukończeniu 18 lat.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Yuflyma, nawet po ukończeniu 18 lat.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu tej samej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień.	Podczas stosowania leku Yuflyma można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Yuflyma można również stosować jako jedyny lek
Dzieci i młodzież w wieku od 2	20 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę

lat o masie ciała poniżej 30 kg		początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zazwyczaj stosowanej dawki 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Yuflyma w połączeniu z metotreksatem.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Yuflyma w połączeniu z metotreksatem.

Sposób i droga podania

Lek Yuflyma podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Yuflyma podano w punkcie 7. „Instrukcja stosowania ”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Yuflyma

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Yuflyma częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Yuflyma

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

Przerwanie przyjmowania leku Yuflyma

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Yuflyma należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Yuflyma 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 jest łagodna lub umiarkowana. Niektóre jednak mogą być poważne i mogą powodować konieczność leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Yuflyma.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Yuflyma.

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

Często: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10:

- 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 w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów
- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój
- trudności z zasypianiem

- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg)
- zaburzenia widzenia
- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

Niezbyt 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)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie

- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- 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
- 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
- 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 1000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (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 pojawia się jako fioletowe zmiany skórne na skórze.
- 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 leku Yuflyma 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 na 10 osób):

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

Często: mogą 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
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

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

- zwiększenie stężenia bilirubiny (próba wątrobowa)

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1000 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 pielęgniarce. 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 Yuflyma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/pudełku tekturowym po skrócie EXP.

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

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

Alternatywne metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczą ampułko-strzykawkę z osłoną igły z lekiem Yuflyma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 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 lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yuflyma

Substancją czynną leku jest adalimumab.
Inne składniki leku to: kwas octowy,sodu octan trójwodny, glicyna, polisorbat 80 i woda dowstrzykiwań.

Jak wygląda lek Yuflyma w ampułko-strzykawce z osłoną igły i co zawiera opakowanie

Lek Yuflyma 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,4 ml roztworu.

Ampułko-strzykawka z lekiem Yuflyma jest szklaną strzykawką zawierającą roztwór adalimumabu. 1 opakowanie z ampułko-strzykawką zawiera 2 gaziki nasączone alkoholem (1 zapasowy). W przypadku opakowań zawierających 2, 4 i 6 ampułko-strzykawek, każde opakowanie z ampułko-strzykawką zawiera 1 gazik nasączony alkoholem.

Ampułko-strzykawka z lekiem Yuflyma jest szklaną strzykawką z osłoną igły zawierającą roztwór adalimumabu. 1 opakowanie z ampułko-strzykawką z osłoną igły zawiera 2 gaziki nasączone alkoholem (1 zapasowy). W przypadku opakowań zawierających 2, 4 i 6 ampułko-strzykawek z osłoną igły, każde opakowanie z ampułko-strzykawką zawiera 1 gazik nasączony alkoholem.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Produkt Yuflyma może być dostępny w ampułko-strzykawce i (lub) półautomatycznym wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Niemcy

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Niemcy

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Hiszpania

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Inne źródła informacji

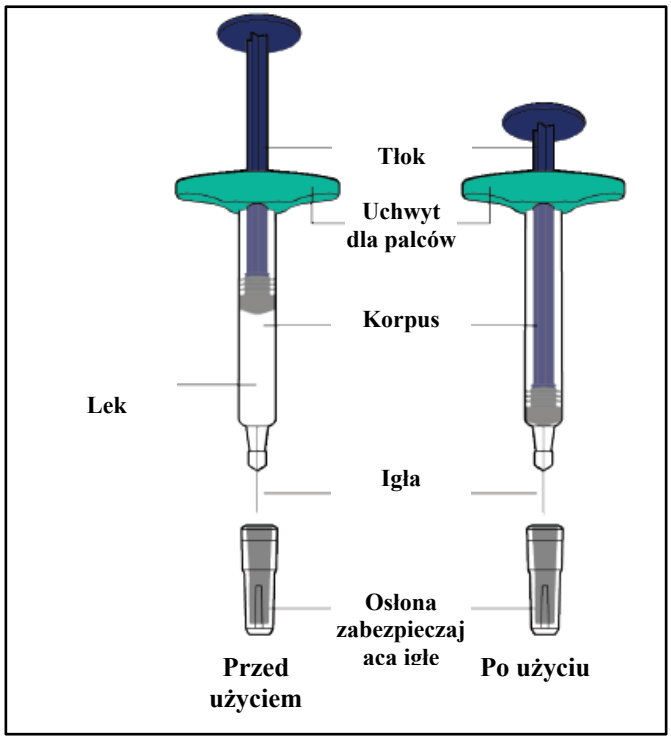
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja stosowania

- Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać podskórnie sobie samemu lek Yuflyma, stosując ampułko-strzykawkę. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.

- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta nauczą pacjenta, jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie.
- **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.
- Każdą ampułko-strzykawkę stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

Ampułko-strzykawka leku Yuflyma



Rysunek A

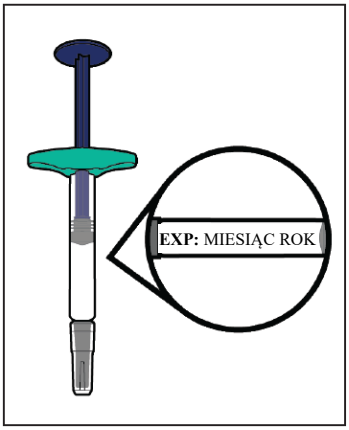
Nie używać ampułko-strzykawki, jeżeli:
- jest pęknięta lub uszkodzona.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

Osłonę zabezpieczającą igłę usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Lek Yuflyma przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

1. Przygotować materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcie

a. Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat, w dobrze oświetlonym miejscu.
b. Wyjąć 1 ampułko-strzykawkę z kartonika przechowywanego w lodówce.
• Przytrzymać korpus ampułko-strzykawki podczas wyjmowania go z kartonika. **Nie** dotykać tłoka.
c. Należy upewnić się, że są dostępne następujące materiały:
- ampułko-strzykawka
- gazik nasączony alkoholem

Niedołączone do opakowania:
- wacik lub gazik bawełniany
- plaster samoprzylepny
- pojemnik na odpady ostre

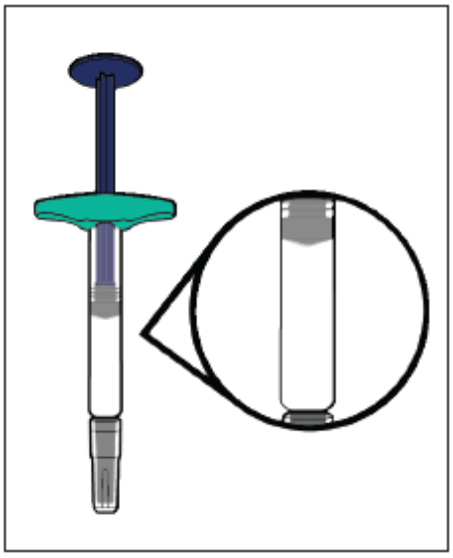


Rysunek B

2. Sprawdzić ampułko-strzykawkę

a. Upewnić się, że zawiera ona odpowiedni lek (Yuflyma) i dawkę.
b. Obejrzeć ampułko-strzykawkę i upewnić się, że nie jest pęknięta lub uszkodzona.
c. Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampułko-strzykawki.

Nie używać ampułko-strzykawki, jeżeli:
- jest pęknięta lub uszkodzona.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

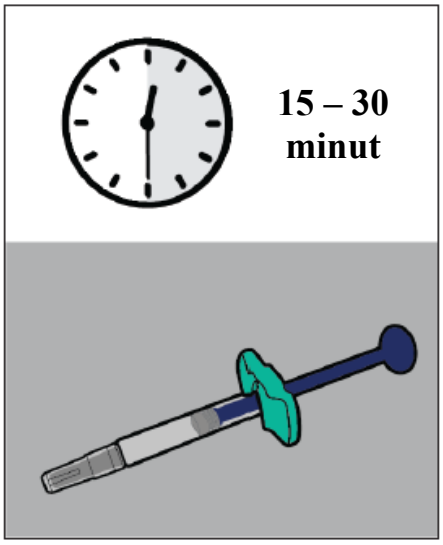


Rysunek C

3. Sprawdzić lek

a. Przyjrzeć się lekowi i potwierdzić, że płyn jest przejrzysty, bezbarwny do bladobrązowego i wolny od cząstek stałych.

- **Nie używać** ampułko-strzykawki, jeżeli płyn jest przebarwiony (żółty lub ciemnobrązowy), mętny lub zawiera cząstki stałe.
- W płynie mogą pojawić się pęcherzyki powietrza. Jest to normalne zjawisko.

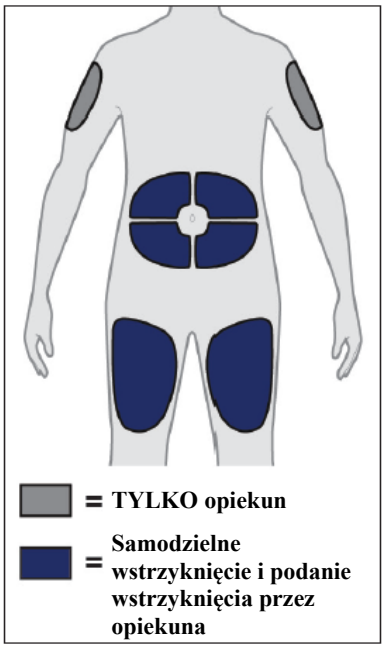


Rysunek D

4. Odczekać 15 do 30 minut

a. Pozostawić ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej na 15 do 30 minut, aby się rozgrzała.

- **Nie należy** podgrzewać ampułko-strzykawki za pomocą źródeł ciepła np. gorącej wody lub kuchenki mikrofalowej.



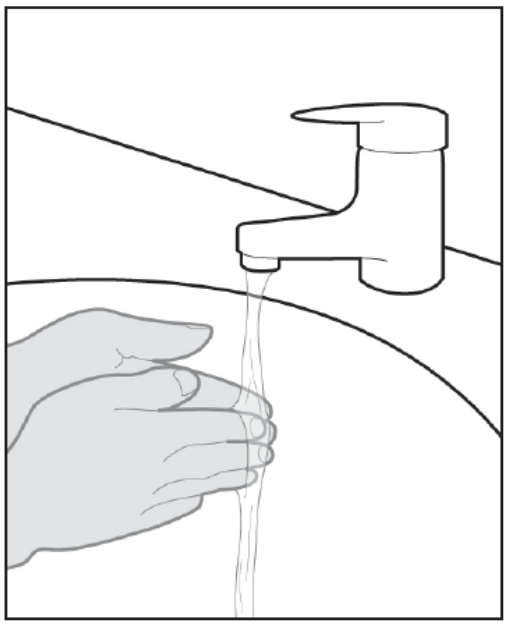
Rysunek E

5. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia

a. Wstrzyknięcie można wykonać w:
- przednią powierzchnię ud
- brzuch w odległości co najmniej 5 cm od pępka.
- zewnętrzną powierzchnię górnego ramienia (TYLKO opiekun).

- **Nie należy** wykonywać wstrzyknięcia w skórę, która znajduje się w odległości 5 cm od pępka lub jeżeli skóra jest zaczerwieniona, twarda, tkliwa, uszkodzona, zasiniona lub jeżeli znajdują się na niej blizny.
- Jeśli pacjent choruje na łuszczycę, **nie** należy wykonywać wstrzyknięcia bezpośrednio w uniesione, zgrubiałe, zaczerwienione lub łuszczące się miejsca na skórze lub zmiany skórne.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.

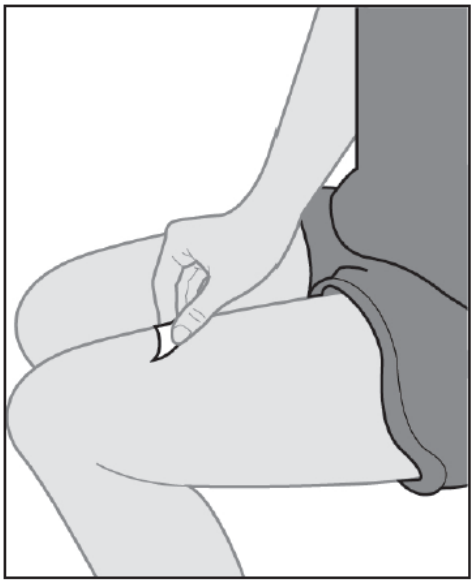
b. Miejsce wstrzyknięcia należy za każdym razem zmieniać. Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się co najmniej 3 cm od wcześniejszego miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek F

6. Umyć ręce

a. Umyć ręce wodą z mydłem i dokładnie osuszyć.

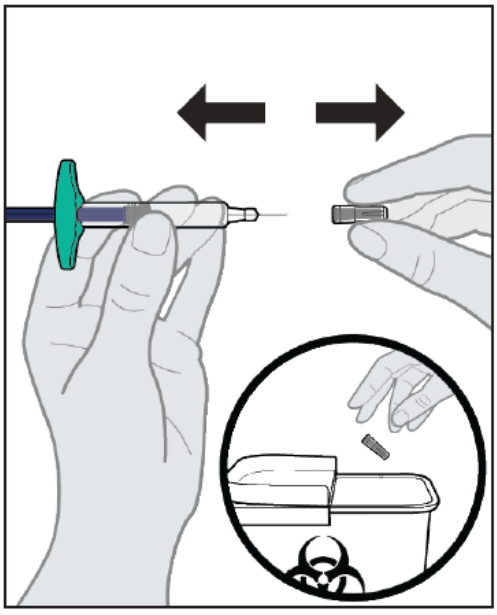


Rysunek G

7. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia

a. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem, okrężnym ruchem.
b. Pozwolić, żeby skóra wyschła przed wstrzyknięciem.

• **Nie** dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani dotykać go ponownie przed podaniem wstrzyknięcia.

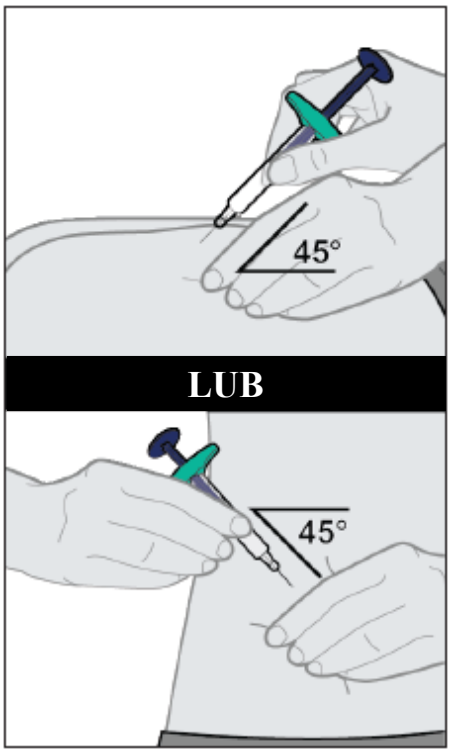


Rysunek H

8. Zdjąć osłonę

a. Zdjąć osłonę, przytrzymując korpus ampułko-strzykawki jedną ręką. Delikatnie ściągnąć osłonę prostym ruchem drugą ręką.

- **Nie** zdejmować osłony, aż do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** dotykać igły. Może to spowodować ukłucie igłą.
- Nie nakładać ponownie osłony na ampułko-strzykawkę. Natychmiast wyrzucić osłonę do pojemnika na odpady ostre.
- Prawidłowe jest pojawienie się kropelki roztworu na końcówce igły.

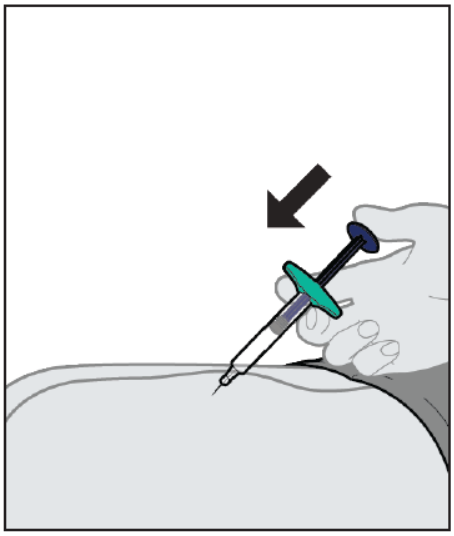


Rysunek I

9. Wprowadzić ampułko-strzykawkę w miejsce wstrzyknięcia

a. Delikatnie złapać fałd skóry w miejscu wstrzyknięcia jedną ręką.

b. Trzymając ampułko-strzykawka za korpus, wprowadzić igłę całkowicie do fałdu skóry pod kątem 45 stopni, szybkim krótkim ruchem.

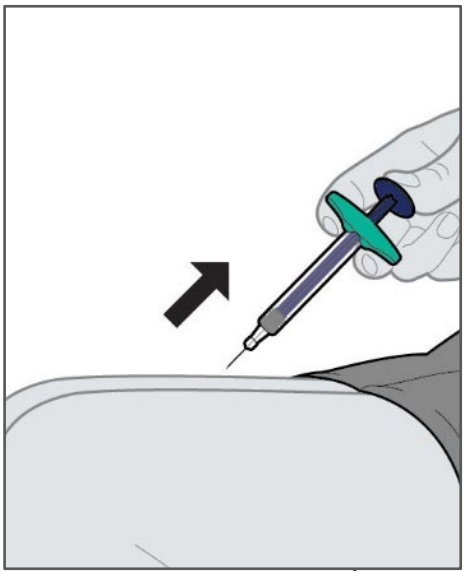


Rysunek J

10. Wykonać wstrzyknięcie

a. Po wprowadzeniu igły należy puścić ściśniętą skórę.
b. Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki do chwili wstrzyknięcia całego roztworu i opróżnienia ampułko-strzykawki.

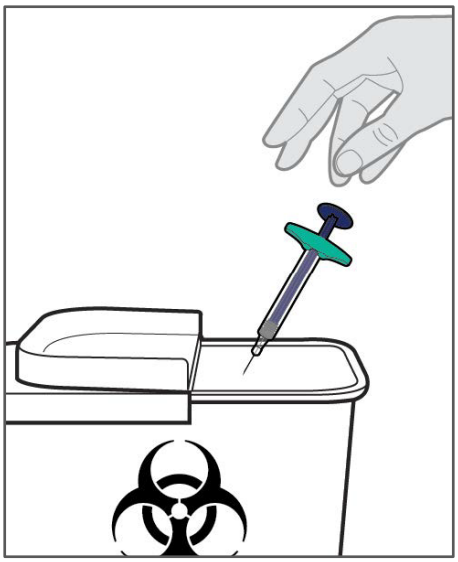
- **Nie** zmieniać pozycji ampułko-strzykawki po rozpoczęcia wstrzyknięcia.



11. Wyjąć ampułko-strzykawkę z miejsca **wstrzyknięcie i zaopatrzyć miejsce wstrzyknięcia**

a. Po opróżnieniu ampułko-strzykawki wyjąć ją ze skóry pod tym samym kątem, pod którym została wprowadzona.
b. Delikatnie przycisnąć wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia, nie pocierać i w razie potrzeby nałożyć plaster samoprzylepny. Może wystąpić niewielkie krwawienie.

- **Nie używać** ponownie ampułko-strzykawki.
- **Nie** dotykać ani nie nakładać ponownie osłony na igłę.
- **Nie pocierać** miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek L

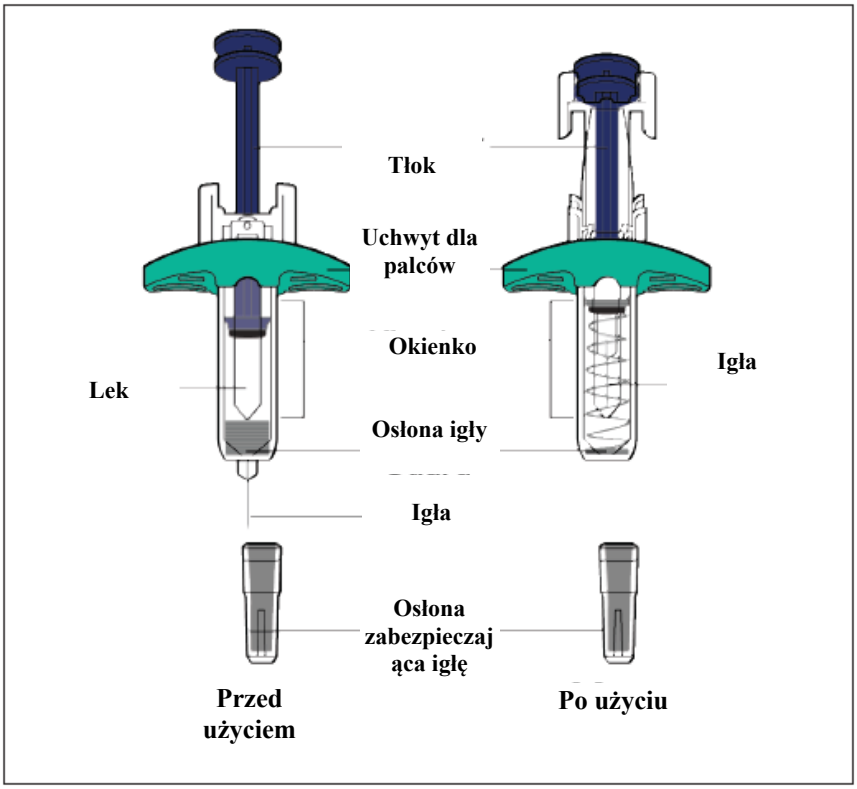
12. Wyrzucić ampułko-strzykawkę.

- **Nie** nakładać ponownie osłony na ampułko-strzykawkę.

a. Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę do specjalnego pojemnika na odpady ostre zgodnie z instrukcjami otrzymanymi od lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
b. Gazik i opakowanie można wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.

- Zawsze przechowywać ampułko-strzykawkę i specjalny pojemnik na wykorzystane ampułko-strzykawki w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ampułkostrzykawka (szklana) z lekiem Yuflyma z osłoną igły



Rysunek A

Nie używać ampułko-strzykawki, jeżeli:

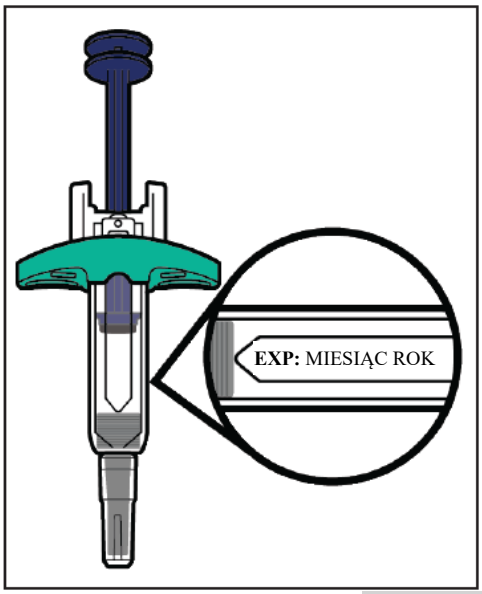
- jest pęknięta lub uszkodzona.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

Osłonę zabezpieczającą igłę usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Lek Yuflyma przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

1. Przygotować materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcie

a. Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat, w dobrze oświetlonym miejscu.
b. Wyjąć 1 ampułko-strzykawkę z kartonika przechowywanego w lodówce.
• Przytrzymać korpus ampułko-strzykawki podczas wyjmowania go z kartonika. **Nie** dotykać tłoka.
c. Należy upewnić się, że są dostępne następujące materiały:
- ampułko-strzykawka
- gazik nasączony alkoholem

Niedołączone do opakowania:
- wacik lub gazik bawełniany
- plaster samoprzylepny
- pojemnik na odpady ostre

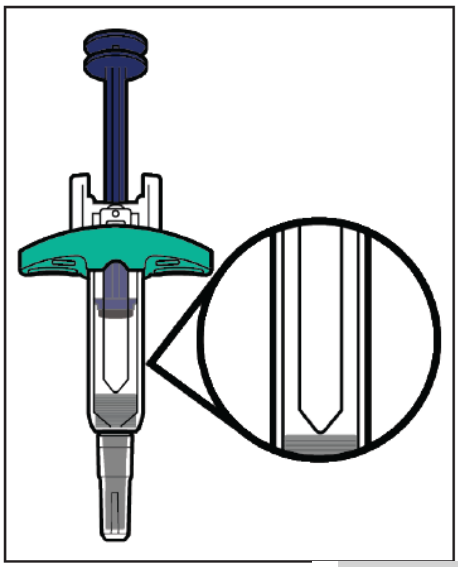


Rysunek B

2. Sprawdzić ampułko-strzykawkę

a. Upewnić się, że zawiera ona odpowiedni lek (Yuflyma) i dawkę.
b. Obejrzeć ampułko-strzykawkę i upewnić się, że nie jest pęknięta lub uszkodzona.
c. Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampułko-strzykawki.

Nie używać ampułko-strzykawki, jeżeli:
- jest pęknięta lub uszkodzona.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

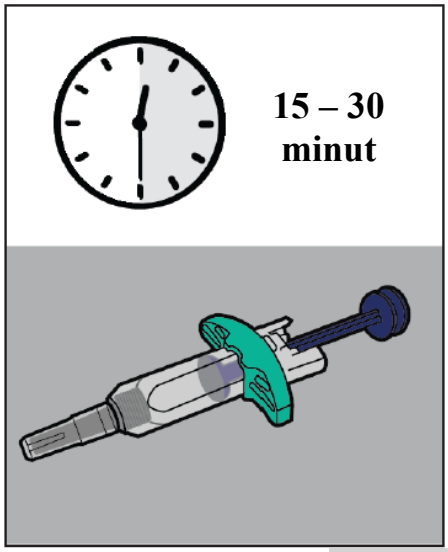


Rysunek C

3. Sprawdzić lek

a. Przyjrzeć się lekowi i potwierdzić, że płyn jest przejrzysty, bezbarwny do bladobrązowego i wolny od cząstek stałych.

- **Nie używać** ampułko-strzykawki, jeżeli płyn jest przebarwiony (żółty lub ciemnobrązowy), mętny lub zawiera cząstki stałe.
- W płynie mogą pojawić się pęcherzyki powietrza. Jest to normalne zjawisko.

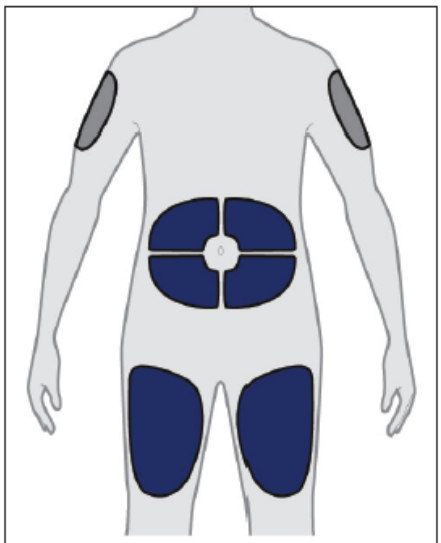


Rysunek D

4. Odczekać 15 do 30 minut

a. Pozostawić ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej na 15 do 30 minut, aby się rozgrzała.

- **Nie należy** podgrzewać ampułko-strzykawki za pomocą źródeł ciepła np. gorącej wody lub kuchenki mikrofalowej.



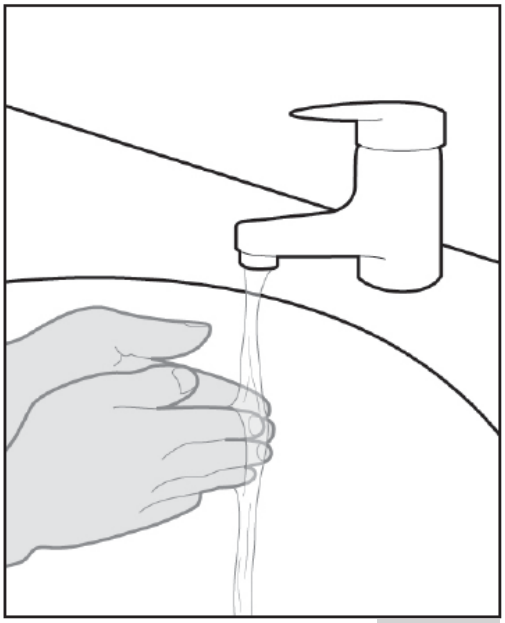
Rysunek E

5. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia

a. Wstrzyknięcie można wykonać w:
- przednią powierzchnię ud
- brzuch w odległości co najmniej 5 cm od pępka.
- zewnętrzną powierzchnię górnego ramienia (TYLKO opiekun).

- **Nie należy** wykonywać wstrzyknięcia w skórę, która znajduje się w odległości 5 cm pępka lub jeżeli skóra jest zaczerwieniona, twarda, tkliwa, uszkodzona, zasiniona lub jeśli znajdują się na niej blizny.
- Jeśli pacjent choruje na łuszczycę, **nie** należy wykonywać wstrzyknięcia bezpośrednio w uniesione, zgrubiałe, zaczerwienione lub łuszczące się miejsca na skórze lub zmiany skórne.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.

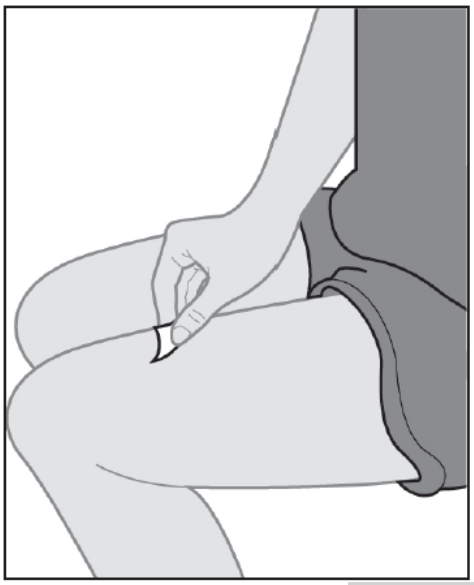
b. Miejsce wstrzyknięcia należy za każdym razem zmieniać. Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się co najmniej 3 cm od wcześniejszego miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek F

6. Umyć ręce

a. Umyć ręce wodą z mydłem i dokładnie je wysuszyć.

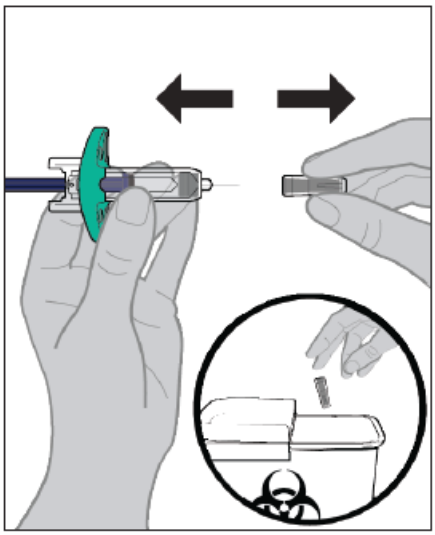


Rysunek G

7. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia

a. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem, okrężnym ruchem.
b. Pozwolić, żeby skóra wyschła przed wstrzyknięciem.

• **Nie** dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani dotykać go ponownie przed podaniem wstrzyknięcia.

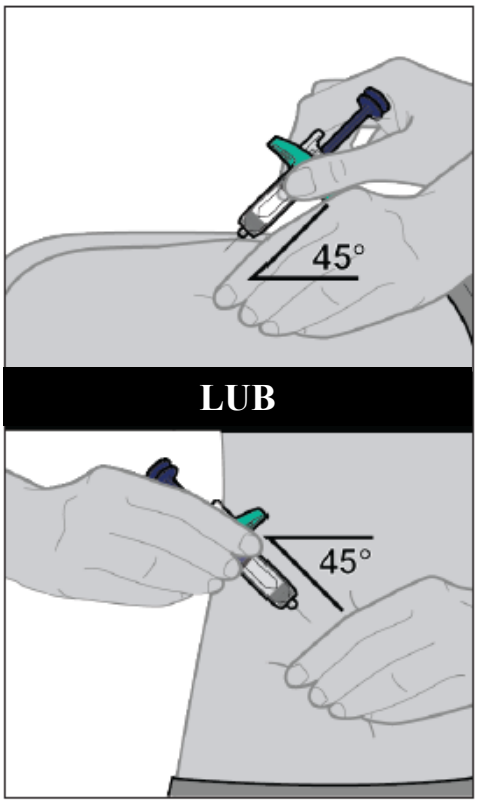


Rysunek H

8. Zdjąć osłonę

a. Zdjąć osłonę, przytrzymując korpus ampułko-strzykawki jedną ręką. Delikatnie ściągnąć osłonę prostym ruchem drugą ręką.

- **Nie** zdejmować osłony, aż do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** dotykać igły. Może to spowodować ukłucie igłą.
- Nie nakładać ponownie osłony na ampułko-strzykawkę. Natychmiast wyrzucić osłonę do pojemnika na odpady ostre.
- Prawidłowe jest pojawienie się kropelki roztworu na końcówce igły.

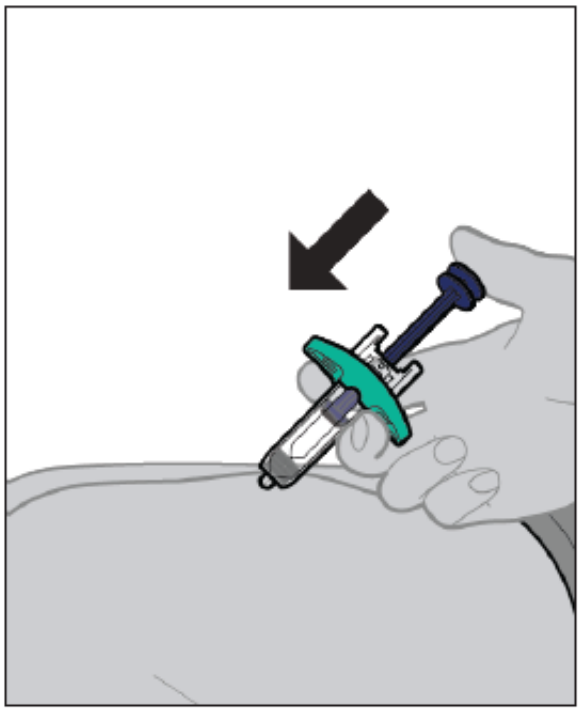


Rysunek I

9. Wprowadzić ampułko-strzykawkę w miejsce wstrzyknięcia

a. Delikatnie złapać fałd skóry w miejscu wstrzyknięcia jedną ręką.

b. Trzymając ampułko-strzykawka za korpus, wprowadzić igłę całkowicie do fałdu skóry pod kątem 45 stopni, krótkim i szybkim ruchem.

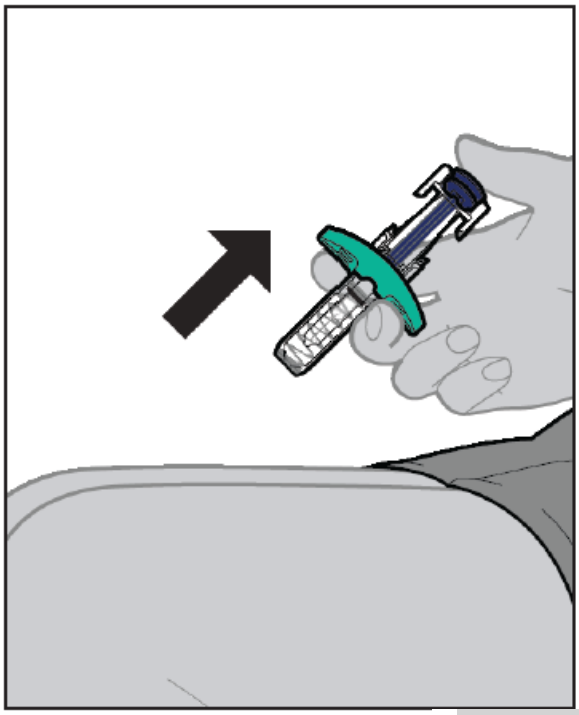


Rysunek J

10. Wykonać wstrzyknięcie

a. Po wprowadzeniu igły należy puścić ściśniętą skórę.
b. Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki do końca, aż cały płyn zostanie wstrzyknięty i strzykawka będzie pusta.

• **Nie** zmieniać pozycji ampułko-strzykawki po rozpoczęcia wstrzyknięcia.



Rysunek K

11. Wyjąć ampułko-strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia i zaopatrzyć miejsce wstrzyknięcia

a. Po opróżnieniu ampułko-strzykawki powoli zdjąć kciuk z tłoka do momentu, gdy igła nie zostanie całkowicie zakryta osłoną igły.
b. Delikatnie przycisnąć miejsce wstrzyknięcia wacikiem lub gazikiem (nie pocierać) i nałożyć plaster, jeśli jest to konieczne. Może wystąpić niewielkie krwawienie.

• **Nie używać** ponownie ampułko-strzykawki.
•**Nie pocierać** miejsca wstrzyknięcia.

Rysunek L

12. Wyrzucić ampułko-strzykawkę.

a. Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę do specjalnego pojemnika na odpady ostre zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

b. gazik nasączony alkoholem i opakowanie można wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.

- Zawsze przechowywać ampułko-strzykawkę i specjalny pojemnik na odpady ostre w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yuflyma 40 mg w postaci roztworu 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 także przekaże pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta" zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Yuflyma. **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** należy zachować podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniego wstrzyknięcia leku Yuflyma.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Lek Yuflyma zawiera substancję czynną adalimumab, lek działający na układ odpornościowy (obronny) organizmu.

Lek Yuflyma jest wskazany w leczeniu następujących chorób zapalnych:
- 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 zwyczajnej (plackowatej)
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- choroby Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Yuflyma, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy

w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, Yuflyma zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

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

Lek Yuflyma może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Yuflyma należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Lekarz zdecyduje, czy lek Yuflyma należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych jest chorobą zapalną stawów oraz miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 6 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

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.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu ciężkiego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, zazwyczaj związaną z łuszczycą.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Yuflyma może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę i pomóc zwiększyć ruchomość stawów. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą 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.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz·
- przewlekłej, 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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Yuflyma może zmniejszyć liczbę guzków i ropni spowodowanych przez chorobę oraz ból, który często jest związany z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży 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 Yuflyma działa zmniejszając ten stan zapalny.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Yuflyma

Kiedy nie stosować leku Yuflyma:

- Jeśli pacjent ma uczulenia na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład 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 Yuflyma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

<u>Reakcje alergiczne</u>

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

<u>Zakażenia</u>

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (na przykład owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Yuflyma należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Yuflyma może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak:
  - gruźlica
  - zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie
  - ciężkie zakażenia krwi (posocznica)

  W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Yuflyma.

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie bardzo często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

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

<u>Gruźlica</u>

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Yuflyma nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.
  - U pacjentów otrzymujących lek Yuflyma obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Yuflym lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informacje o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
  - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
  - Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

<u>Zapalenie wątroby typu B</u>

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
  - Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV, lek Yuflyma może powodować uaktywnienie się wirusa.
  - W niektórych, rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki

hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Yuflyma. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Yuflyma.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Yuflyma 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.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Yuflyma.

    - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
    - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Yuflyma przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
    - Jeśli kobieta otrzymywała lek Yuflyma 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 opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Yuflyma w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Yuflyma występuje łagodna niewydolność serca, lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta. 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 Yuflyma.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.

    - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.

- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Yuflyma stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Yuflyma.
- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
- Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.

- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Yuflyma 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

- Szczepienia: Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Yuflyma u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Yuflyma 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. Nie należy stosować Yuflyma z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:

- anakinra
- abatacept.

Lek Yuflyma można przyjmować łącznie z:
- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Yuflyma.
- 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 Yuflyma należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek Yuflyma w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku Yuflyma.
- Lek Yuflyma może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Yuflyma w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Yuflyma w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności".

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Yuflyma może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Yuflyma wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

Yuflyma 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 Yuflyma

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Yuflyma w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Yuflyma, jeśli inna dawka leku będzie konieczna.

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	40 mg co drugi tydzień	W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Yuflyma nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Yuflyma. Jeśli pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Yuflyma, lekarz może zalecić podawanie leku Yuflyma 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu tej samej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki, 40 mg co drugi tydzień.	Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.
Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg	Pierwsza dawka 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.	Nie dotyczy.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby). Po	Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

	kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza.	
Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu tej samej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień.	Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Yuflyma 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym

Choroba Leśniowskiego-Crohna		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg. Następnie, zwykle stosowana	Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień.

	dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.	

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 40 mg). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Yuflyma, nawet po ukończeniu 18 lat.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Yuflyma, nawet po ukończeniu 18 lat.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu tej samej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień.	Podczas stosowania leku Yuflyma można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Yuflyma można również

		stosować jako jedyny lek
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zazwyczaj stosowanej dawki 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Yuflyma w połączeniu z metotreksatem.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Yuflyma w połączeniu z metotreksatem.

Sposób i droga podania

Lek Yuflyma podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Yuflyma podano w punkcie 7. „Instrukcja stosowania”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Yuflyma

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Yuflyma częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Yuflyma,

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

Przerwanie przyjmowania leku Yuflyma

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Yuflyma należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Yuflyma 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 jest łagodna lub umiarkowana. Niektóre jednak mogą być poważne i mogą powodować konieczność leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Yuflyma.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Yuflyma.

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

Często: mogą 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 w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów
- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój

- trudności z zasypianiem
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg)
- zaburzenia widzenia
- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

Niezbyt 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)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych

- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- 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
- 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
- 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 1000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (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 pojawia się jako fioletowe zmiany skórne na skórze.
- 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 leku Yuflyma 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 na 10 osób):

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

Często: mogą 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
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

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

- zwiększenie stężenia bilirubiny (próba wątrobowa)

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1000 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 pielęgniarce. 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 Yuflyma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/pudełku tekturowym po skrócie EXP.

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

Przechowywać półautomatyczny wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczy półautomatyczny wstrzykiwacz z lekiem Yuflyma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) nie dłużej niż 31 dni (ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywaną w temperaturze pokojowej półautomatyczny wstrzykiwacz **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 31 dni lub wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie na powrót umieszczona w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia automatycznego wstrzykiwacza z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yuflyma

Substancją czynną leku jest adalimumab.
Inne składniki leku to: kwas octowy, sodu octan trójwodny, glicyna, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Yuflyma w półautomatycznym wstrzykiwaczu i co zawiera opakowanie

Lek Yuflyma 40 mg roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,4 ml roztworu.

Półautomatyczny wstrzykiwacz z lekiem Yuflyma jest jednorazowym systemem do wykonania jednorazowego wstrzyknięcia ze zautomatyzowanymi funkcjami Po każdej stronie wstrzykiwacza znajduje się okienko, przez które widać, roztwór wewnątrz wstrzykiwacza.

Półautomatyczny wstrzykiwacz jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4 i 6 półautomatycznych wstrzykiwaczy. 1 opakowanie z półautomatycznym wstrzykiwaczem zawiera 2 gaziki nasączone alkoholem (1 zapasowy). W przypadku opakowań zawierających 2, 4 i 6 półautomatyczne wstrzykiwacze, każde opakowanie z automatycznym wstrzykiwaczem zawiera 1 gazik nasączony alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Produkt Yuflyma może być dostępny w ampułko-strzykawce i (lub) półautomatycznym wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Niemcy

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Niemcy

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Hiszpania

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

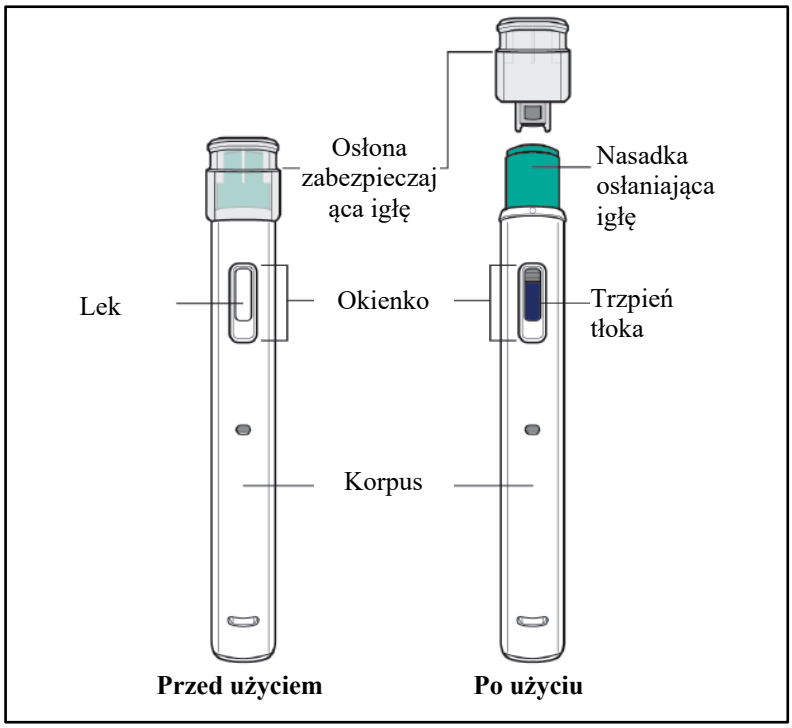
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja stosowania

- Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać podskórnie sobie samemu lek Yuflyma, stosując półautomatyczny wstrzykiwacz. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.

- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta nauczą pacjenta, jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie.
- **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.
- Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

Wstrzykiwacz zawierający lek Yuflyma



Rysunek A

Nie używać ponownie półautomatycznego wstrzykiwacza, jeżeli:

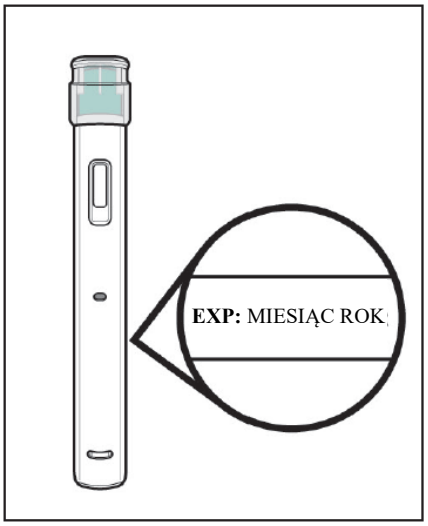
- jest pęknięty lub uszkodzony.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

Nie zdejmować osłony, aż do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
Lek Yuflyma przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

1. Przygotować materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcie

a. Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat, w dobrze oświetlonym miejscu.
b. Wyjąć 1 wstrzykiwacz z kartonika przechowywanego w lodówce.
c. Należy upewnić się, że są dostępne następujące materiały:
- wstrzykiwacz
- 1 gazik nasączony alkoholem.

Niedołączone do opakowania:
- wacik lub gazik bawełniany
- plaster samoprzylepny
- pojemnik na odpady ostre

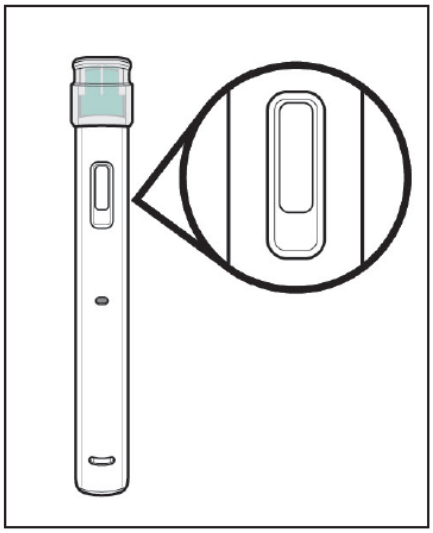


Rysunek B

2. Sprawdzić wstrzykiwacz

a. Upewnić się, że zawiera ona odpowiedni lek (Yuflyma) i dawkę.
b. Obejrzeć wstrzykiwacz i upewnić się, że nie jest pęknięty lub uszkodzony.
c. Sprawdzić termin ważności na etykiecie wstrzykiwacza.

Nie używać ponownie wstrzykiwacza, jeżeli:
• jest pęknięty lub uszkodzony.
• upłynął termin ważności.
• została upuszczona na twardą powierzchnię.



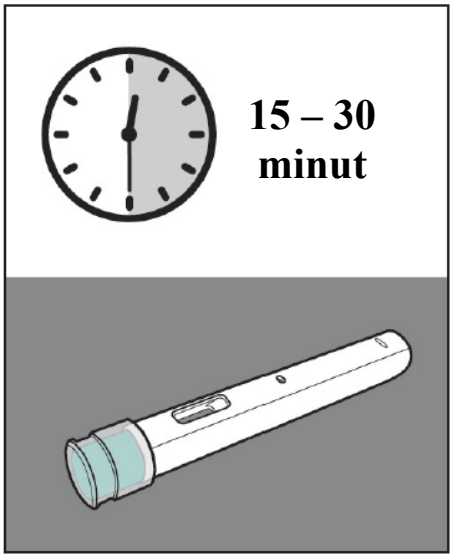
Rysunek C

3. Sprawdzić lek.

a. Spojrzeć przez okienko i upewnić się, że płyn jest przejrzysty, bezbarwny do bladobrązowego i wolny od cząstek stałych.

- **Nie używać** wstrzykiwacza, jeżeli płyn jest przebarwiony (żółty lub ciemnobrązowy), mętny lub zawiera cząstki stałe.

- W płynie mogą pojawić się pęcherzyki powietrza. Jest to normalne zjawisko.

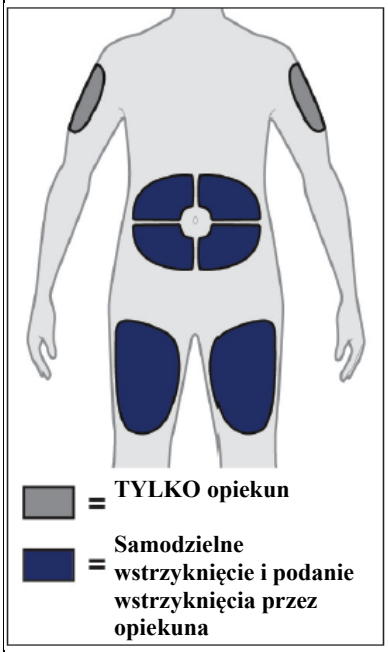


Rysunek D

4. Odczekać 15 do 30 minut

a. Pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej na 15 do 30 minut, aby się rozgrzał.

- **Nie należy** podgrzewać wstrzykiwacza za pomocą źródeł ciepła np. gorącej wody lub kuchenki mikrofalowej.



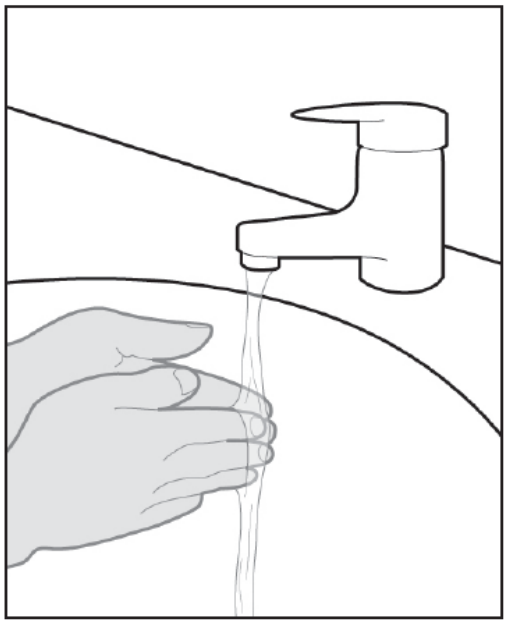
Rysunek E

5. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia

a. Wstrzyknięcie można wykonać w:
- przednią powierzchnię ud
- brzuch w odległości co najmniej 5 cm od pępka.
- zewnętrzną powierzchnię górnego ramienia (TYLKO opiekun).

- **Nie należy** wykonywać wstrzyknięcia w skórę, która znajduje się w odległości 5 cm pępka lub jeżeli skóra jest zaczerwieniona, twarda, tkliwa, uszkodzona, zasiniona lub jeżeli znajdują się na niej blizny.
- Jeśli pacjent choruje na łuszczycę, nie należy wykonywać wstrzyknięcia bezpośrednio w uniesione, zgrubiałe, zaczerwienione lub łuszczące się miejsca na skórze lub zmiany skórne.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.

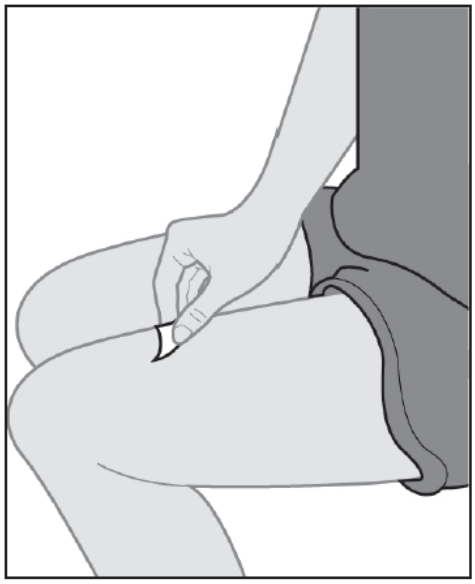
b. Miejsce wstrzyknięcia należy za każdym razem zmieniać. Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się co najmniej 3 cm od wcześniejszego miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek F

6. Umyć ręce

a. Umyć ręce wodą z mydłem i dokładnie osuszyć.

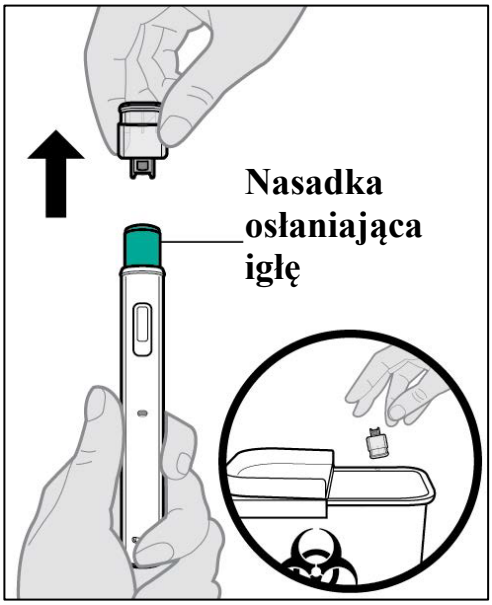


Rysunek G

7. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia

a. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem, okrężnym ruchem
b. Pozwolić, żeby skóra wyschła przed wstrzyknięciem.

- **Nie** dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani dotykać go ponownie przed podaniem wstrzyknięcia.

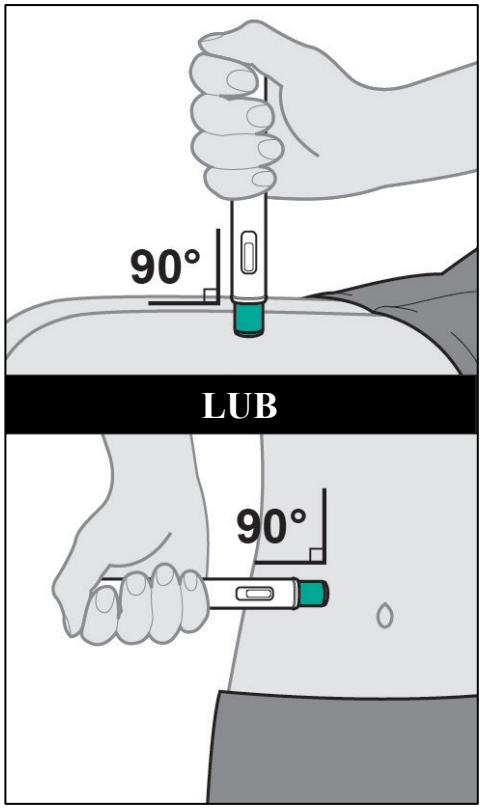


Rysunek H

8. Zdjąć osłonę

a. Przytrzymać wstrzykiwacz jedną ręką za korpus z nałożoną osłoną. Delikatnie ściągnąć osłonę prostym ruchem drugą ręką.

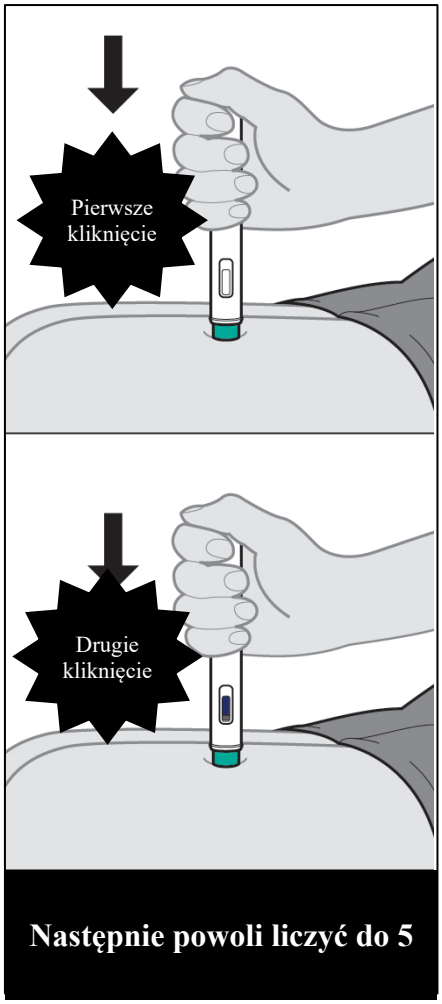
- **Nie** zdejmować osłony, aż do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** dotykać igły ani osłony igły. Mogłoby to spowodować ukłucie igłą.
- **Nie** nakładać powtórnie nasadki na wstrzykiwacz. Natychmiast wyrzucić osłonę do pojemnika na odpady ostre.
- Prawidłowe jest pojawienie się kropelki roztworu na końcówce igły.



Rysunek I

9. Wprowadzić wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcie.

a. Przytrzymać wstrzykiwacz, tak aby było widoczne okienko.
b. Bez ściskania ani rozciągnięcia skóry, należy wprowadzić wstrzykiwacz w miejsce wstrzyknięcia pod kątem 90 stopni.



Rysunek J

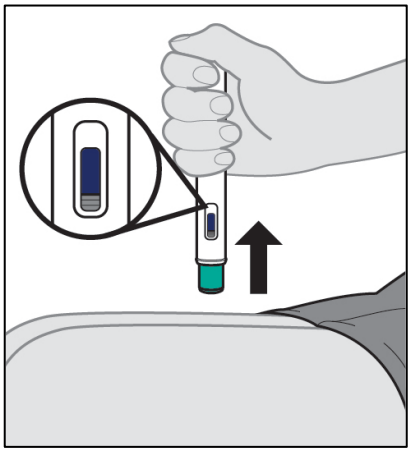
10. Wykonać wstrzyknięcie

a. Przycisnąć wstrzykiwacz **mocno** do skóry. Kiedy rozpocznie się wstrzyknięcie, rozlegnie się pierwsze głośne „kliknięcie” a niebieski tłok zacznie wypełniać okienko.

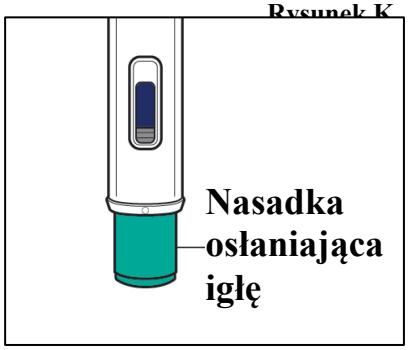
b. Mocno przyciskać wstrzykiwacz do skóry i czekać na drugie głośne „kliknięcie”.

c. Po usłyszeniu drugiego głośnego kliknięcia, nadal dociskać wstrzykiwacz mocno do skóry i powoli policzyć do 5, co zapewni wstrzyknięcie całej dawki.

•**Nie** zmieniać pozycji wstrzykiwacza po rozpoczęcia wstrzyknięcia.



Rysunek K



Rysunek L

11. Wyjąć wstrzykiwacz z miejsca wstrzyknięcia i zaopatrzyć miejsce wstrzyknięcia

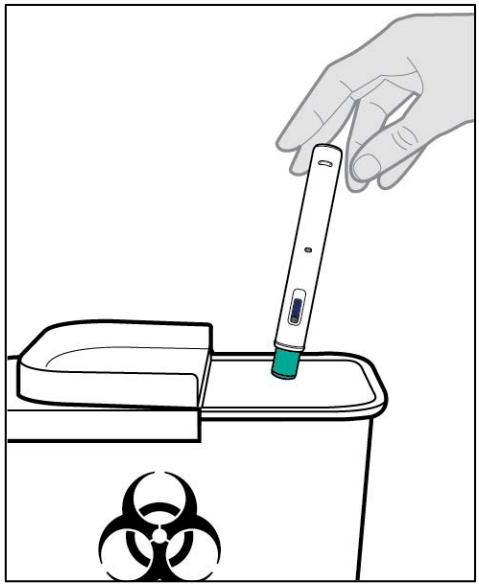
a. Spojrzeć na wstrzykiwacz i upewnić się, że niebieski tłok z szarą górną częścią wypełnia okno całkowicie.
b. Wyjąć wstrzykiwacz ze skóry.

• Po wyjęciu wstrzykiwacza z miejsca wstrzyknięcia, igła zostanie automatycznie osłonięta. **Nie należy** ponownie nakładać osłony na wstrzykiwacz.

• Jeśli okienko wypełniło się całkowicie kolorem niebieskim lub jeśli lek nadal jest wstrzykiwany, oznacza to, że pacjent nie otrzymał pełnej dawki. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

c. Delikatnie przycisnąć wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia (nie pocierać) i nałożyć plaster, jeśli jest to konieczne. Może wystąpić niewielkie krwawienie.

• **Nie** używać ponownie wstrzykiwacza.
• **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek M

12. Wyrzucić wstrzykiwacz.

a. Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz do specjalnego pojemnik na odpady ostre zgodnie z zaleceniami lekarza; pielęgniarki lub farmaceuty.

b. Gazik i opakowanie można wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.

- Zawsze przechowywać wstrzykiwacz i specjalny pojemnik na odpadki w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yuflyma 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta" zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Yuflyma. Kartę przypominającą dla pacjenta należy zachować podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniego wstrzyknięcia leku Yuflyma.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Lek Yuflyma zawiera substancję czynną adalimumab, lek działający na układ odpornościowy (obronny) organizmu.

Lek Yuflyma jest wskazany w leczeniu następujących chorób zapalnych:
- reumatoidalnego zapalenia stawów
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej)
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- choroby Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Yuflyma, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, Yuflyma zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

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

Lek Yuflyma może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Yuflyma należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą 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.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Yuflyma może zmniejszyć liczbę guzków i ropni spowodowanych przez chorobę oraz ból, który często jest związany z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży 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 Yuflyma działa zmniejszając ten stan zapalny.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Yuflyma

Kiedy nie stosować leku Yuflyma:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład 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 Yuflyma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

<u>Reakcje alergiczne</u>

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

Zakażenia

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (na przykład owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Yuflyma należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Yuflyma może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak:
  - gruźlica
  - zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie
  - ciężkie zakażenia krwi (posocznica)

- W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Yuflyma.

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie bardzo często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

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

Gruźlica

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Yuflyma nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.
  - U pacjentów otrzymujących lek Yuflyma obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Yuflym lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informacje o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
  - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
  - Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

Zapalenie wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do

grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
- Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV, lek Yuflyma może powodować uaktywnienie się wirusa.
- W niektórych, rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Yuflyma. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Yuflyma.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Yuflyma 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.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Yuflyma.

  - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
  - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Yuflyma przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
  - Jeśli kobieta otrzymywała lek Yuflyma 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 opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Yuflyma w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Yuflyma występuje łagodna niewydolność serca, lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta. 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 Yuflyma.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.

- U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Yuflyma stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Yuflyma.
- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
- Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.

- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Yuflyma 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

- Szczepienia: Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Yuflyma u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Yuflyma 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. Nie należy stosować leku Yuflyma z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:

- anakinra
- abatacept.

Lek Yuflyma można przyjmować łącznie z:
- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Yuflyma.
- 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 Yuflyma należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek Yuflyma w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku Yuflyma.
- Lek Yuflyma może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Yuflyma w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Yuflyma w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Yuflyma może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Yuflyma wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

Yuflyma zawiera 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 Yuflyma

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Yuflyma w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Yuflyma, jeśli inna dawka leku będzie konieczna.

Reumatoidalne zapalenie stawów		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	40 mg co drugi tydzień	W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Yuflyma nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Yuflyma. Jeśli pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Yuflyma, lekarz może zalecić podawanie leku Yuflyma 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki, 40 mg co drugi tydzień.	Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (dwa zastrzyki 80 mg w ciągu jednego dnia lub jeden zastrzyk 80 mg dziennie przez dwie kolejne datys), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień). 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 codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.
Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (jeden zastrzyk 80 mg w jeden dzień), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień.	Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Yuflyma 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym

Choroba Leśniowskiego-Crohna		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (dwa zastrzyki 80 mg w ciągu jednego dnia lub jeden zastrzyk 80 mg dziennie przez dwie kolejne datys), a po dwóch tygodniach 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień).	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

	Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.	Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (dwa zastrzyki 80 mg w ciągu jednego dnia lub jeden zastrzyk 80 mg dziennie przez dwie kolejne datys), a po dwóch tygodniach 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień). Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Pierwsza dawka 80 mg (jeden wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 40 mg). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Yuflyma, nawet po ukończeniu 18 lat.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby lub jeden wstrzyknięcia dawki 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (jeden wstrzyknięcia dawki 0 mg w ciągu jednej doby). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Yuflyma, nawet po ukończeniu 18 lat.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień.	Podczas stosowania leku Yuflyma można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Yuflyma można również stosować jako jedyny lek
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zazwyczaj stosowanej dawki 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Yuflyma w połączeniu z metotreksatem.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Yuflyma w połączeniu z metotreksatem.

Sposób i droga podania

Lek Yuflyma podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Yuflyma podano w punkcie 7. „Instrukcja stosowania ”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Yuflyma

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Yuflyma częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Yuflyma

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

Przerwanie przyjmowania leku Yuflyma

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Yuflyma należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Yuflyma 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 jest łagodna lub umiarkowana. Niektóre jednak mogą być poważne i mogą powodować konieczność leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Yuflyma.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Yuflyma.

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

Często: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10:

- 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 w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych

- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów
- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój
- trudności z zasypianiem
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg)
- zaburzenia widzenia
- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

Niezbyt 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)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- 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
- 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
- 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 1000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (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 pojawia się jako fioletowe zmiany skórne na skórze.
- 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 leku Yuflyma 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 na 10 osób):

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

Często: mogą 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
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

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

- zwiększenie stężenia bilirubiny (próba wątrobowa)

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1000 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 pielęgniarce. 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 Yuflyma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/pudełku tekturowym po skrócie EXP.

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

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

Alternatywne metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczą ampułko-strzykawkę z osłoną igły z lekiem Yuflyma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 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 lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yuflyma

Substancją czynną leku jest adalimumab.
Inne składniki leku to: kwas octowy,sodu octan trójwodny, glicyna, polisorbat 80 i woda dowstrzykiwań.

Jak wygląda lek Yuflyma w ampułko-strzykawce z osłoną igły i co zawiera opakowanie

Lek Yuflyma 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 80 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Ampułko-strzykawka z lekiem Yuflyma jest szklaną strzykawką zawierającą roztwór adalimumabu. 1 opakowanie z ampułko-strzykawką zawiera 2 gaziki nasączone alkoholem (1 zapasowy).

Ampułko-strzykawka z lekiem Yuflyma jest szklaną strzykawką z osłoną igły zawierającą roztwór

adalimumabu. 1 opakowanie z ampułko-strzykawką z osłoną igły zawiera 2 gaziki nasączone alkoholem (1 zapasowy) alkoholem.

Produkt Yuflyma może być dostępny w ampułko-strzykawce i (lub) półautomatycznym wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Niemcy

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Niemcy

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Hiszpania

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Inne źródła informacji

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

7. Instrukcja stosowania

- Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać podskórnie sobie samemu lek Yuflyma, stosując ampułko-strzykawkę. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.

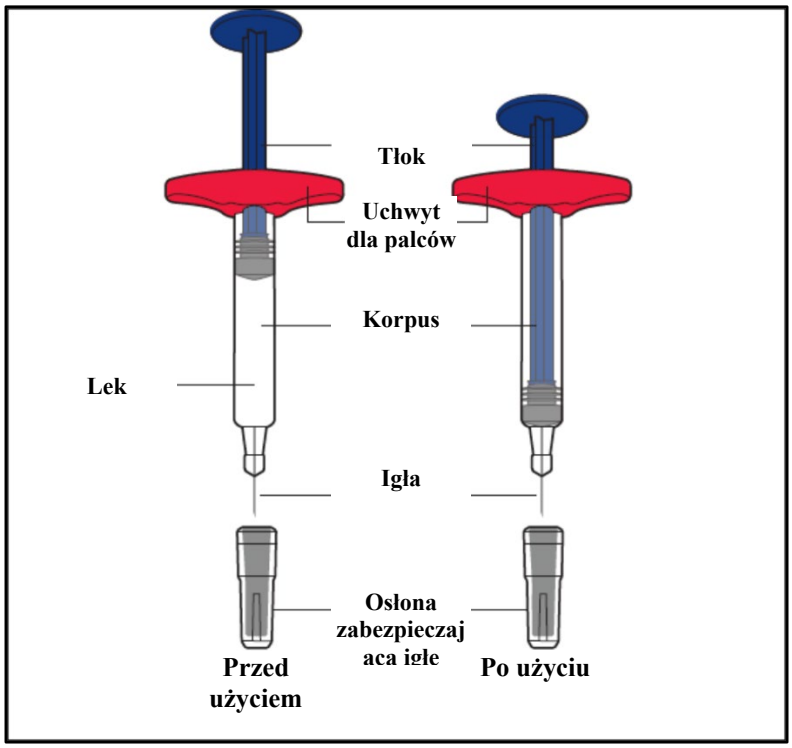
- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta nauczą pacjenta, jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie.

- **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.

- Każdą ampułko-strzykawkę stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

Ampułko-strzykawka leku Yuflyma



Rysunek A

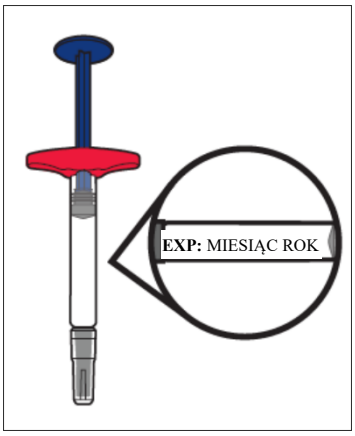
Nie używać ampułko-strzykawki, jeżeli:
- jest pęknięta lub uszkodzona.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

Osłonę zabezpieczającą igłę usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Lek Yuflyma przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

1. Przygotować materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcie

a. Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat, w dobrze oświetlonym miejscu.
b. Wyjąć 1 ampułko-strzykawkę z kartonika przechowywanego w lodówce.
• Przytrzymać korpus ampułko-strzykawki podczas wyjmowania go z kartonika. **Nie** dotykać tłoka.
c. Należy upewnić się, że są dostępne następujące materiały:
- ampułko-strzykawka
- gazik nasączony alkoholem

Niedołączone do opakowania:
- wacik lub gazik bawełniany
- plaster samoprzylepny
- pojemnik na odpady ostre



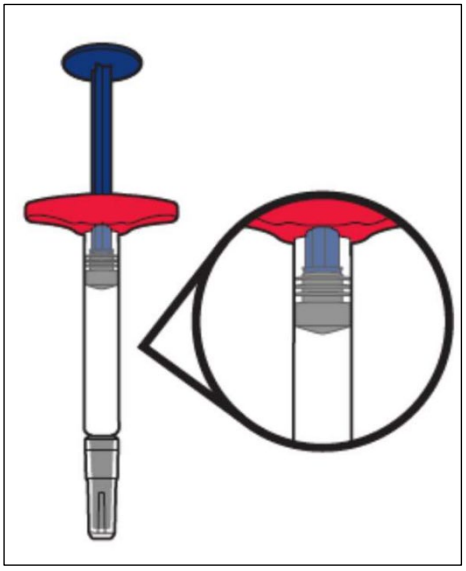
Rysunek B

2. Sprawdzić ampułko-strzykawkę

a. Upewnić się, że zawiera ona odpowiedni lek (Yuflyma) i dawkę.
b. Obejrzeć ampułko-strzykawkę i upewnić się, że nie jest pęknięta lub uszkodzona.
c. Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampułko-strzykawki.

Nie używać ampułko-strzykawki, jeżeli:
- jest pęknięta lub uszkodzona.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

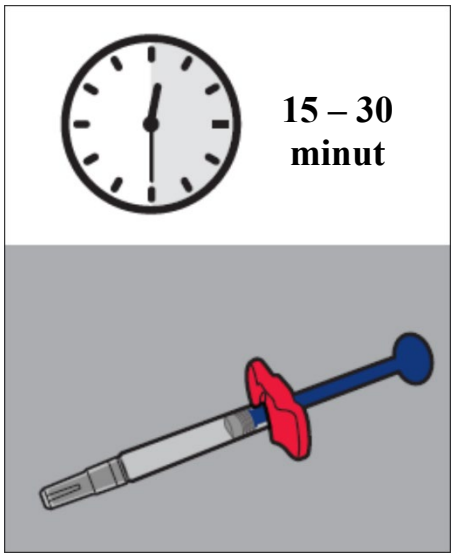
3. Sprawdzić lek



Rysunek C

a. Przyjrzeć się lekowi i potwierdzić, że płyn jest przejrzysty, bezbarwny do bladobrązowego i wolny od cząstek stałych.

- **Nie używać** ampułko-strzykawki, jeżeli płyn jest przebarwiony (żółty lub ciemnobrązowy), mętny lub zawiera cząstki stałe.
- W płynie mogą pojawić się pęcherzyki powietrza. Jest to normalne zjawisko.

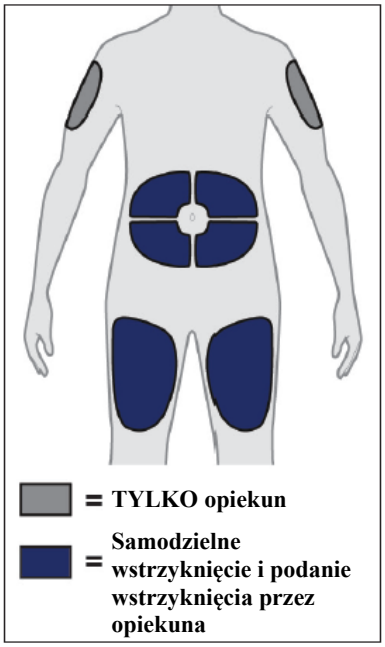


Rysunek D

4. Odczekać 15 do 30 minut

a. Pozostawić ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej na 15 do 30 minut, aby się rozgrzała.

- **Nie należy** podgrzewać ampułko-strzykawki za pomocą źródeł ciepła np. gorącej wody lub kuchenki mikrofalowej.



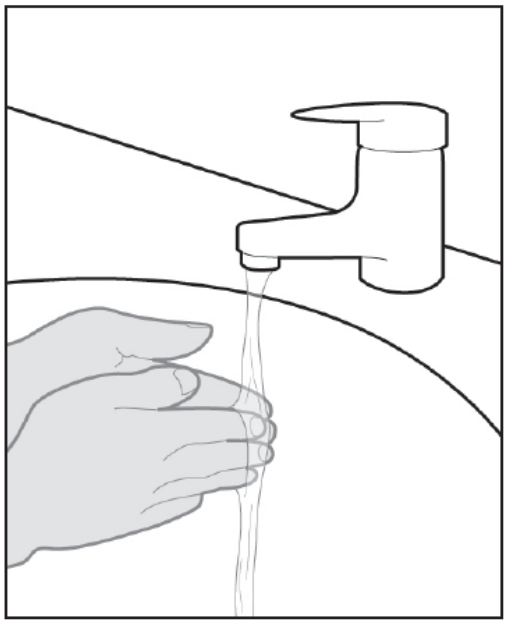
Rysunek E

5. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia

a. Wstrzyknięcie można wykonać w:
- przednią powierzchnię ud
- brzuch w odległości co najmniej 5 cm od pępka.
- zewnętrzną powierzchnię górnego ramienia (TYLKO opiekun).

- **Nie należy** wykonywać wstrzyknięcia w skórę, która znajduje się w odległości 5 cm od pępka lub jeżeli skóra jest zaczerwieniona, twarda, tkliwa, uszkodzona, zasiniona lub jeżeli znajdują się na niej blizny.
- Jeśli pacjent choruje na łuszczycę, **nie** należy wykonywać wstrzyknięcia bezpośrednio w uniesione, zgrubiałe, zaczerwienione lub łuszczące się miejsca na skórze lub zmiany skórne.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.

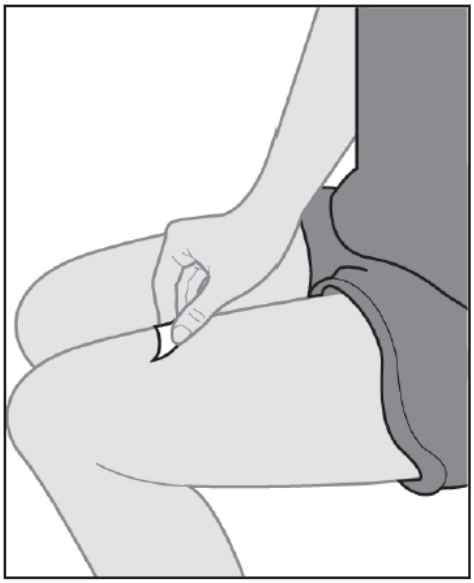
b. Miejsce wstrzyknięcia należy za każdym razem zmieniać. Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się co najmniej 3 cm od wcześniejszego miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek F

6. Umyć ręce

a. Umyć ręce wodą z mydłem i dokładnie osuszyć.

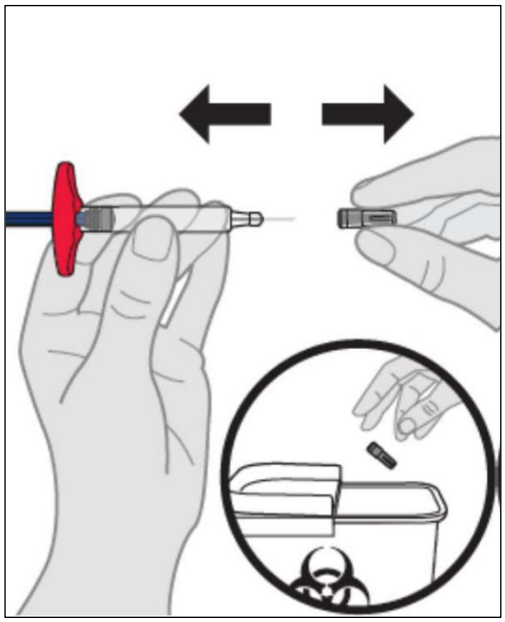


Rysunek G

7. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia

a. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem, okrężnym ruchem.
b. Pozwolić, żeby skóra wyschła przed wstrzyknięciem.

• **Nie** dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani dotykać go ponownie przed podaniem wstrzyknięcia.

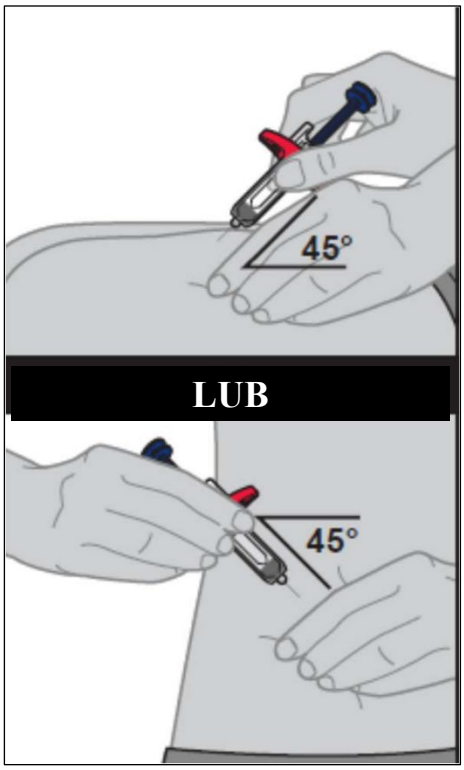


Rysunek H

8. Zdjąć osłonę

a. Zdjąć osłonę, przytrzymując korpus ampułko-strzykawki jedną ręką. Delikatnie ściągnąć osłonę prostym ruchem drugą ręką.

- **Nie** zdejmować osłony, aż do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** dotykać igły. Może to spowodować ukłucie igłą.
- Nie nakładać ponownie osłony na ampułko-strzykawkę. Natychmiast wyrzucić osłonę do pojemnika na odpady ostre.
- Prawidłowe jest pojawienie się kropelki roztworu na końcówce igły.

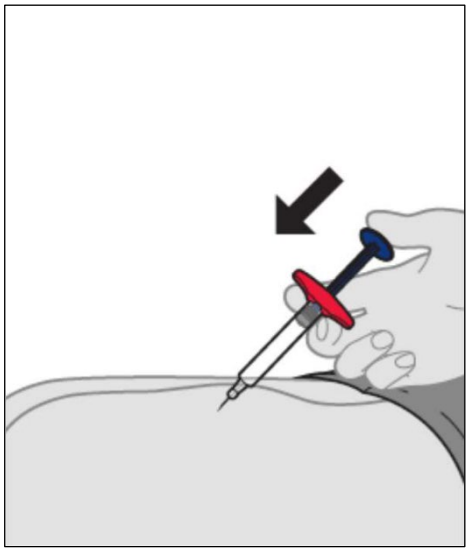


Rysunek I

9. Wprowadzić ampułko-strzykawkę w miejsce wstrzyknięcia

a. Delikatnie złapać fałd skóry w miejscu wstrzyknięcia jedną ręką.

b. Trzymając ampułko-strzykawka za korpus, wprowadzić igłę całkowicie do fałdu skóry pod kątem 45 stopni, szybkim krótkim ruchem.

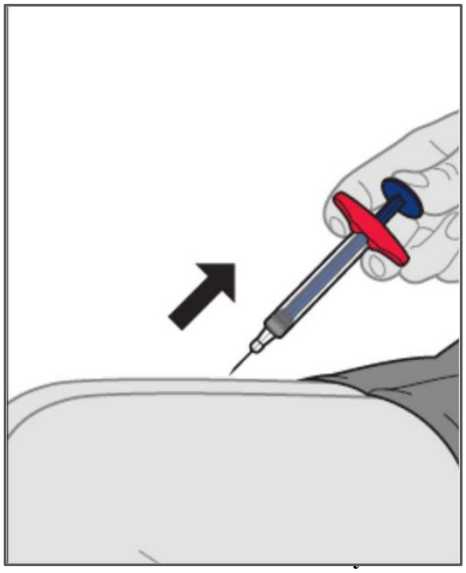


Rysunek J

10. Wykonać wstrzyknięcie

a. Po wprowadzeniu igły należy puścić ściśniętą skórę.
b. Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki do chwili wstrzyknięcia całego roztworu i opróżnienia ampułko-strzykawki.

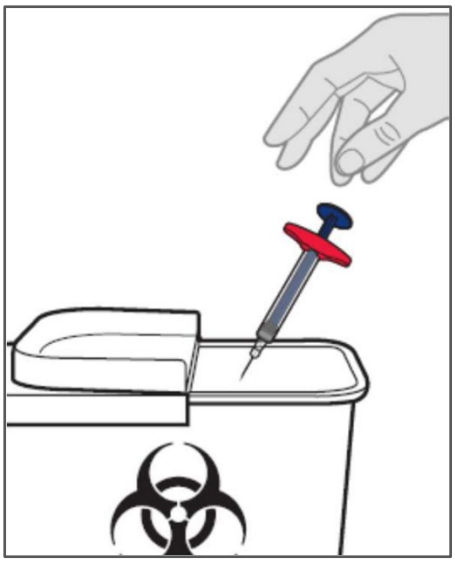
- **Nie** zmieniać pozycji ampułko-strzykawki po rozpoczęcia wstrzyknięcia.



11. Wyjąć ampułko-strzykawkę z miejsca **wstrzyknięcie i zaopatrzyć miejsce wstrzyknięcia**

a. Po opróżnieniu ampułko-strzykawki wyjąć ją ze skóry pod tym samym kątem, pod którym została wprowadzona.
b. Delikatnie przycisnąć wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia, nie pocierać i w razie potrzeby nałożyć plaster samoprzylepny. Może wystąpić niewielkie krwawienie.

- **Nie używać** ponownie ampułko-strzykawki.
- **Nie** dotykać ani nie nakładać ponownie osłony na igłę.
- **Nie pocierać** miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek L

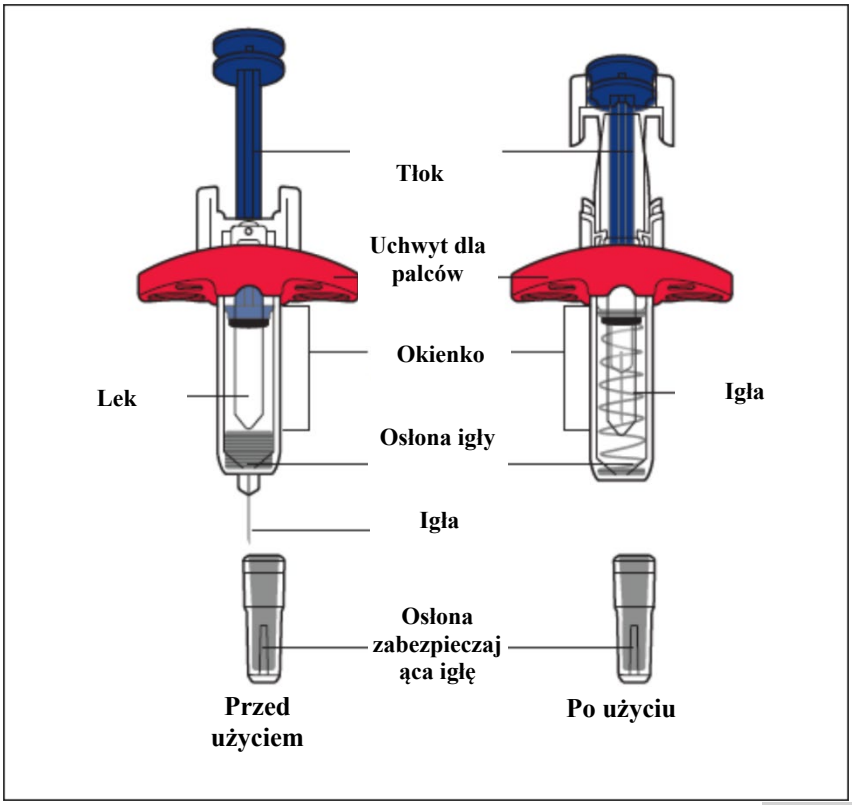
12. Wyrzucić ampułko-strzykawkę.

- **Nie** nakładać ponownie osłony na ampułko-strzykawkę.

a. Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę do specjalnego pojemnika na odpady ostre zgodnie z instrukcjami otrzymanymi od lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
b. Gazik i opakowanie można wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.

- Zawsze przechowywać ampułko-strzykawkę i specjalny pojemnik na wykorzystane ampułko-strzykawki w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ampułkostrzykawka (szklana) z lekiem Yuflyma z osłoną igły



Rysunek A

Nie używać ampułko-strzykawki, jeżeli:

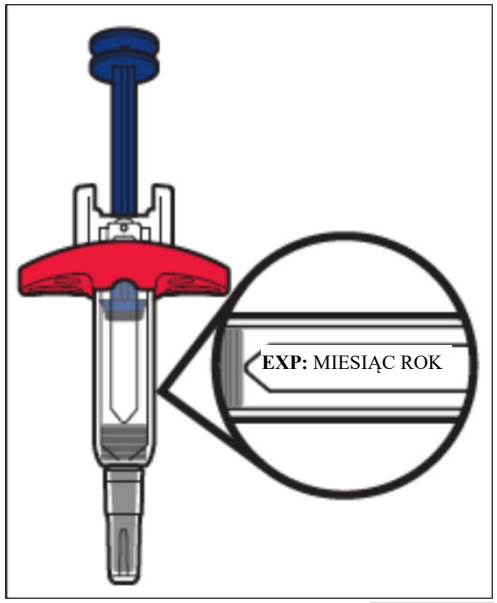
- jest pęknięta lub uszkodzona.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

Osłonę zabezpieczającą igłę usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Lek Yuflyma przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

1. Przygotować materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcie

a. Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat, w dobrze oświetlonym miejscu.
b. Wyjąć 1 ampułko-strzykawkę z kartonika przechowywanego w lodówce.
• Przytrzymać korpus ampułko-strzykawki podczas wyjmowania go z kartonika. **Nie** dotykać tłoka.
c. Należy upewnić się, że są dostępne następujące materiały:
- ampułko-strzykawka
- gazik nasączony alkoholem

Niedołączone do opakowania:
- wacik lub gazik bawełniany
- plaster samoprzylepny
- pojemnik na odpady ostre

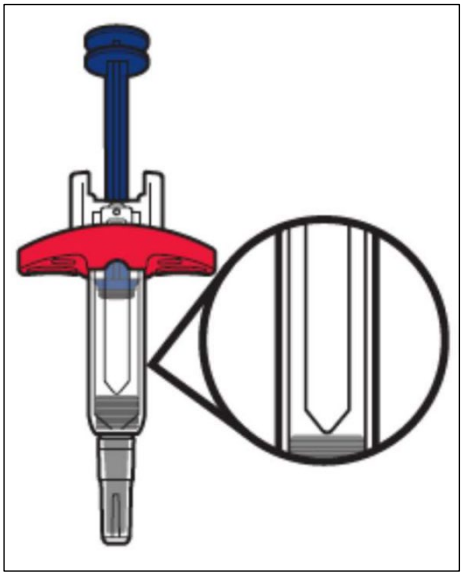


Rysunek B

2. Sprawdzić ampułko-strzykawkę

a. Upewnić się, że zawiera ona odpowiedni lek (Yuflyma) i dawkę.
b. Obejrzeć ampułko-strzykawkę i upewnić się, że nie jest pęknięta lub uszkodzona.
c. Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampułko-strzykawki.

Nie używać ampułko-strzykawki, jeżeli:
- jest pęknięta lub uszkodzona.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

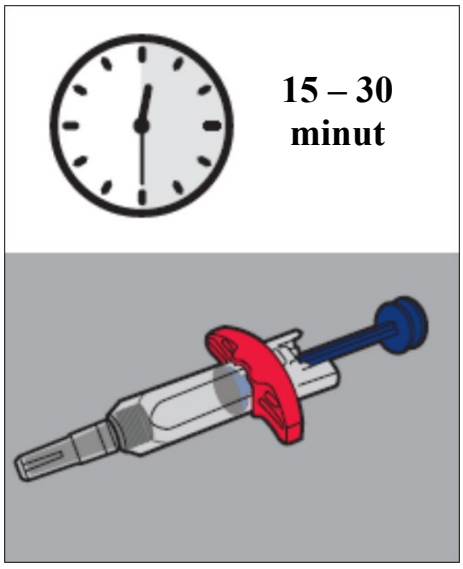


Rysunek C

3. Sprawdzić lek

a. Przyjrzeć się lekowi i potwierdzić, że płyn jest przejrzysty, bezbarwny do bladobrązowego i wolny od cząstek stałych.

- **Nie używać** ampułko-strzykawki, jeżeli płyn jest przebarwiony (żółty lub ciemnobrązowy), mętny lub zawiera cząstki stałe.
- W płynie mogą pojawić się pęcherzyki powietrza. Jest to normalne zjawisko.

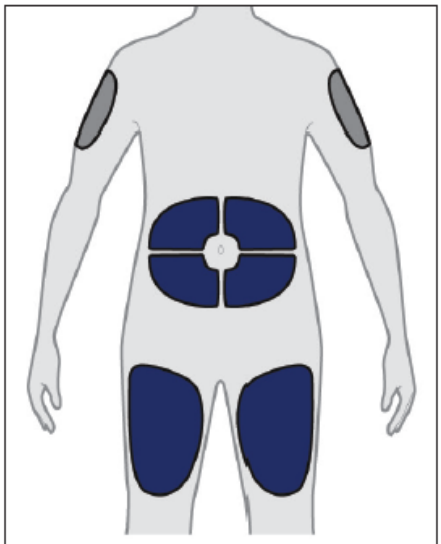


Rysunek D

4. Odczekać 15 do 30 minut

a. Pozostawić ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej na 15 do 30 minut, aby się rozgrzała.

- **Nie należy** podgrzewać ampułko-strzykawki za pomocą źródeł ciepła np. gorącej wody lub kuchenki mikrofalowej.



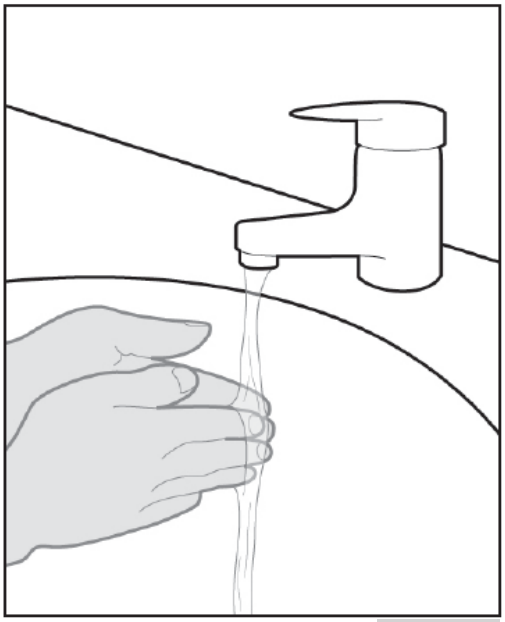
Rysunek E

5. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia

a. Wstrzyknięcie można wykonać w:
- przednią powierzchnię ud
- brzuch w odległości co najmniej 5 cm od pępka.
- zewnętrzną powierzchnię górnego ramienia (TYLKO opiekun).

- **Nie należy** wykonywać wstrzyknięcia w skórę, która znajduje się w odległości 5 cm pępka lub jeżeli skóra jest zaczerwieniona, twarda, tkliwa, uszkodzona, zasiniona lub jeśli znajdują się na niej blizny.
- Jeśli pacjent choruje na łuszczycę, **nie** należy wykonywać wstrzyknięcia bezpośrednio w uniesione, zgrubiałe, zaczerwienione lub łuszczące się miejsca na skórze lub zmiany skórne.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.

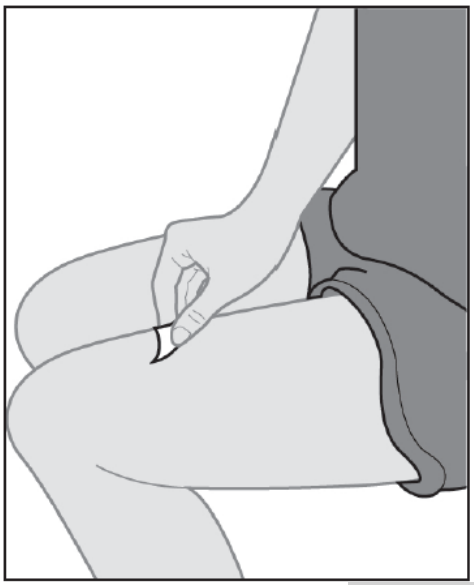
b. Miejsce wstrzyknięcia należy za każdym razem zmieniać. Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się co najmniej 3 cm od wcześniejszego miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek F

6. Umyć ręce

a. Umyć ręce wodą z mydłem i dokładnie je wysuszyć.

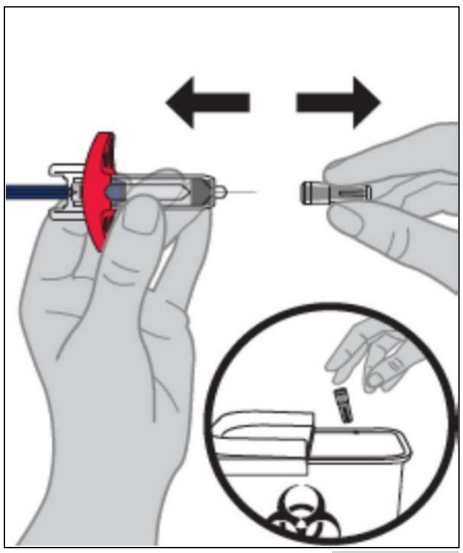


Rysunek G

7. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia

a. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem, okrężnym ruchem.
b. Pozwolić, żeby skóra wyschła przed wstrzyknięciem.

• **Nie** dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani dotykać go ponownie przed podaniem wstrzyknięcia.

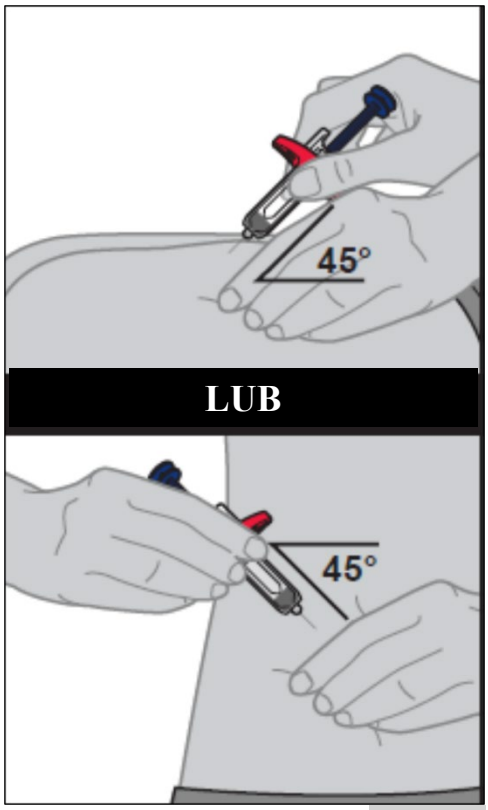


Rysunek H

8. Zdjąć osłonę

a. Zdjąć osłonę, przytrzymując korpus ampułko-strzykawki jedną ręką. Delikatnie ściągnąć osłonę prostym ruchem drugą ręką.

- **Nie** zdejmować osłony, aż do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** dotykać igły. Może to spowodować ukłucie igłą.
- Nie nakładać ponownie osłony na ampułko-strzykawkę. Natychmiast wyrzucić osłonę do pojemnika na odpady ostre.
- Prawidłowe jest pojawienie się kropelki roztworu na końcówce igły.

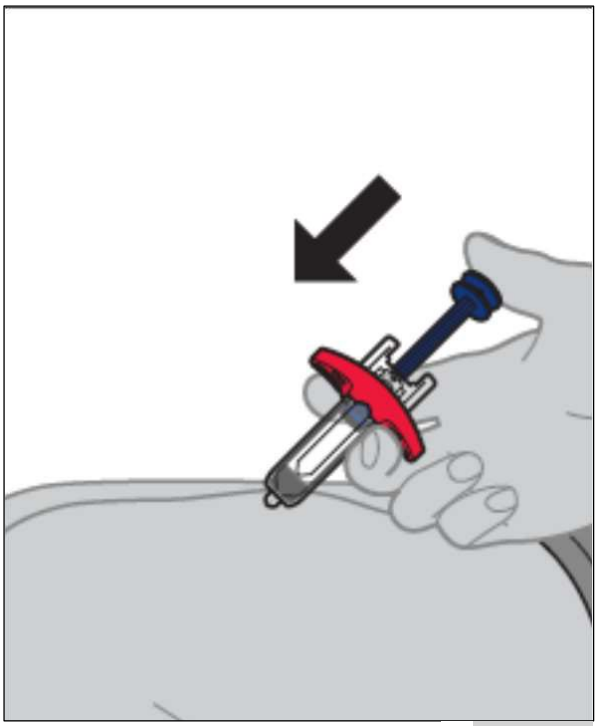


Rysunek I

9. Wprowadzić ampułko-strzykawkę w miejsce wstrzyknięcia

a. Delikatnie złapać fałd skóry w miejscu wstrzyknięcia jedną ręką.

b. Trzymając ampułko-strzykawka za korpus, wprowadzić igłę całkowicie do fałdu skóry pod kątem 45 stopni, krótkim i szybkim ruchem.

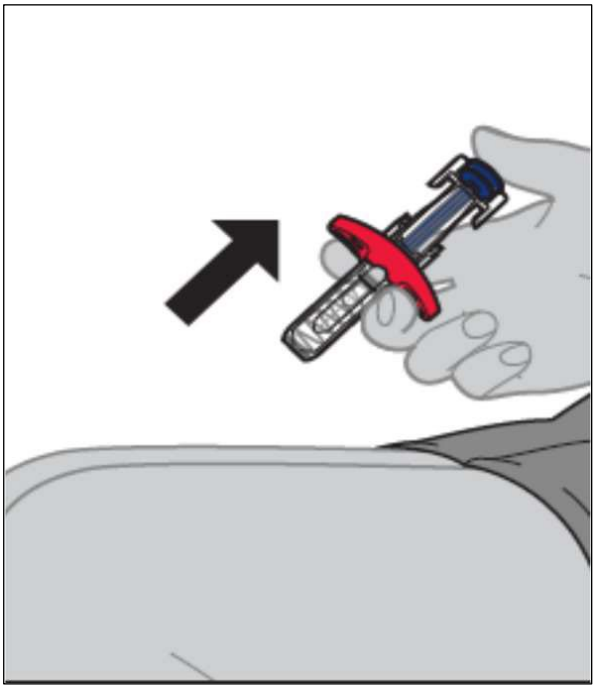


Rysunek J

10. Wykonać wstrzyknięcie

a. Po wprowadzeniu igły należy puścić ściśniętą skórę.
b. Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki do końca, aż cały płyn zostanie wstrzyknięty i strzykawka będzie pusta.

• **Nie** zmieniać pozycji ampułko-strzykawki po rozpoczęcia wstrzyknięcia.

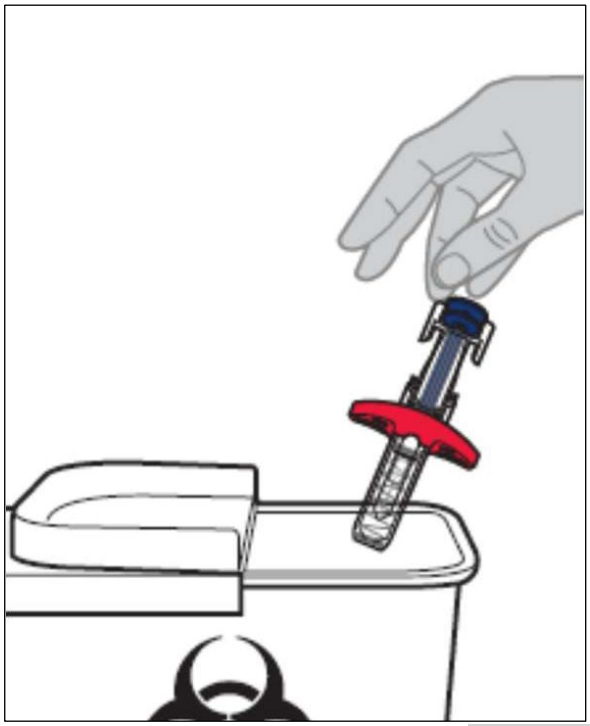


Rysunek K

11. Wyjąć ampułko-strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia i zaopatrzyć miejsce wstrzyknięcia

a. Po opróżnieniu ampułko-strzykawki powoli zdjąć kciuk z tłoka do momentu, gdy igła nie zostanie całkowicie zakryta osłoną igły.
b. Delikatnie przycisnąć miejsce wstrzyknięcia wacikiem lub gazikiem (nie pocierać) i nałożyć plaster, jeśli jest to konieczne. Może wystąpić niewielkie krwawienie.

• **Nie używać** ponownie ampułko-strzykawki.
•**Nie pocierać** miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek L

12. Wyrzucić ampułko-strzykawkę.

a. Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę do specjalnego pojemnika na odpady ostre zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

b. gazik nasączony alkoholem i opakowanie można wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.

- Zawsze przechowywać ampułko-strzykawkę i specjalny pojemnik na odpady ostre w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yuflyma 80 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we półautomatyczny wstrzykiwacz
adalimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta" zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Yuflyma. **Kartę Przypominającą dla Pacjenta** należy zachować podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniego wstrzyknięcia leku Yuflyma.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Lek Yuflyma zawiera substancję czynną adalimumab, lek działający na układ odpornościowy (obronny) organizmu.

Lek Yuflyma jest wskazany w leczeniu następujących chorób zapalnych:
- reumatoidalnego zapalenia stawów
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej)
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- choroby Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Yuflyma, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, Yuflyma zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

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

Lek Yuflyma może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Yuflyma należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą 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.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży 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 Yuflyma działa zmniejszając ten stan zapalny.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Yuflyma.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Yuflyma

Kiedy nie stosować leku Yuflyma:

- Jeśli pacjent ma uczulenia na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład 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 Yuflyma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

<u>Reakcje alergiczne</u>

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

Zakażenia

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (na przykład owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Yuflyma należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Yuflyma może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak:
  - gruźlica
  - zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie
  - ciężkie zakażenia krwi (posocznica)

  W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Yuflyma.

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie bardzo często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

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

Gruźlica

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Yuflyma nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.
  - U pacjentów otrzymujących lek Yuflyma obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Yuflym lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informacje o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
  - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
  - Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

Zapalenie wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
  - Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących

nosicielami HBV, lek Yuflyma może powodować uaktywnienie się wirusa.
- W niektórych, rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Yuflyma. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Yuflyma.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Yuflyma 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.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Yuflyma.

    - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
    - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Yuflyma przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
    - Jeśli kobieta otrzymywała lek Yuflyma 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 opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Yuflyma w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Yuflyma występuje łagodna niewydolność serca, lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta. 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 Yuflyma.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.

    - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu,

ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Yuflyma stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Yuflyma.
- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
- Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.

- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Yuflyma 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

- Szczepienia: Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Yuflyma u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Yuflyma 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. Nie należy stosować Yuflyma z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:

- anakinra
- abatacept.

Lek Yuflyma można przyjmować łącznie z:
- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej

kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Yuflyma.
- 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 Yuflyma należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek Yuflyma w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku Yuflyma.
- Lek Yuflyma może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Yuflyma w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Yuflyma w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Yuflyma może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Yuflyma wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

Yuflyma zawiera 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 Yuflyma

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Yuflyma w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Yuflyma, jeśli inna dawka leku będzie konieczna.

Reumatoidalne zapalenie stawów		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	40 mg co drugi tydzień	W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Yuflyma nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Yuflyma. Jeśli pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Yuflyma, lekarz może zalecić podawanie leku Yuflyma 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki, 40 mg co drugi tydzień.	Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (dwa zastrzyki 80 mg w ciągu jednego dnia lub jeden zastrzyk 80 mg dziennie przez dwie kolejne datys), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień). 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 codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.
Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (jeden zastrzyk 80 mg w jeden dzień), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień.	Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Yuflyma 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym

Choroba Leśniowskiego-Crohna		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (dwa zastrzyki 80 mg w ciągu jednego dnia lub jeden zastrzyk 80 mg dziennie przez dwie kolejne datys), a po dwóch tygodniach 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień). Następnie, zwykle stosowana	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

	dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.	Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (dwa zastrzyki 80 mg w ciągu jednego dnia lub jeden zastrzyk 80 mg dziennie przez dwie kolejne datys), a po dwóch tygodniach 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień). Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Pierwsza dawka 80 mg (jeden wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 40 mg). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Yuflyma, nawet po ukończeniu 18 lat.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby lub jeden wstrzyknięcia dawki 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (jeden wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Yuflyma, nawet po ukończeniu 18 lat.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często**	**Uwagi**

	stosować?	
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (jeden zastrzyk 80mg w jeden dzień), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień.	Podczas stosowania leku Yuflyma można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Yuflyma można również stosować jako jedyny lek
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zazwyczaj stosowanej dawki 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Yuflyma w połączeniu z metotreksatem.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Yuflyma w połączeniu z metotreksatem.

Sposób i droga podania

Lek Yuflyma podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Yuflyma podano w punkcie 7. „Instrukcja stosowania”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Yuflyma

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Yuflyma częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Yuflyma,

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

Przerwanie przyjmowania leku Yuflyma

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Yuflyma należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Yuflyma 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 jest łagodna lub umiarkowana. Niektóre jednak mogą być poważne i mogą powodować konieczność leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Yuflyma.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Yuflyma.

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

Często: mogą 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 w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów

- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój
- trudności z zasypianiem
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg)
- zaburzenia widzenia
- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

Niezbyt 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)

- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- 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
- 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
- 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 1000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (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 pojawia się jako fioletowe zmiany skórne na skórze.
- 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 leku Yuflyma 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 na 10 osób):

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

Często: mogą 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
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

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

- zwiększenie stężenia bilirubiny (próba wątrobowa)

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1000 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 pielęgniarce. 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 Yuflyma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/pudełku tekturowym po skrócie EXP.

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

Przechowywać półautomatyczny wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczy półautomatyczny wstrzykiwacz z lekiem Yuflyma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) nie dłużej niż 31 dni (ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywaną w temperaturze pokojowej półautomatyczny wstrzykiwacz **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 31 dni lub wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie na powrót umieszczona w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia automatycznego wstrzykiwacza z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yuflyma

Substancją czynną leku jest adalimumab.
Inne składniki leku to: kwas octowy,sodu octan trójwodny, glicyna, polisorbat 80 i woda dowstrzykiwań.

Jak wygląda lek Yuflyma w półautomatycznym wstrzykiwaczu i co zawiera opakowanie

Lek Yuflyma 80 mg roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 80 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony Yuflyma to jednorazowy, jednorazowy system wstrzykiwania oparty na igle z automatycznymi funkcjami. Po obu stronach pióra znajduje się okienko, przez które można zobaczyć roztwór Yuflyma wewnątrz pióra.

Wstrzykiwacz Yuflyma jest dostępny w opakowaniach zawierających:

- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do użytku przez pacjenta z 2 gazikami nasączonymi alkoholem (1 zapasowy)

• 3 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do użytku przez pacjenta z 4 gazikami nasączonymi alkoholem (1 zapasowy)

Nie wszystkie rozmiary opakowań mogą być wprowadzone na rynek.

Yuflyma może być dostępny w postaci ampułko-strzykawki i (lub) wstrzykiwacza

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Niemcy

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Niemcy

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Hiszpania

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

7. Instrukcja stosowania

- Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać podskórnie sobie samemu lek Yuflyma, stosując półautomatyczny wstrzykiwacz. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.

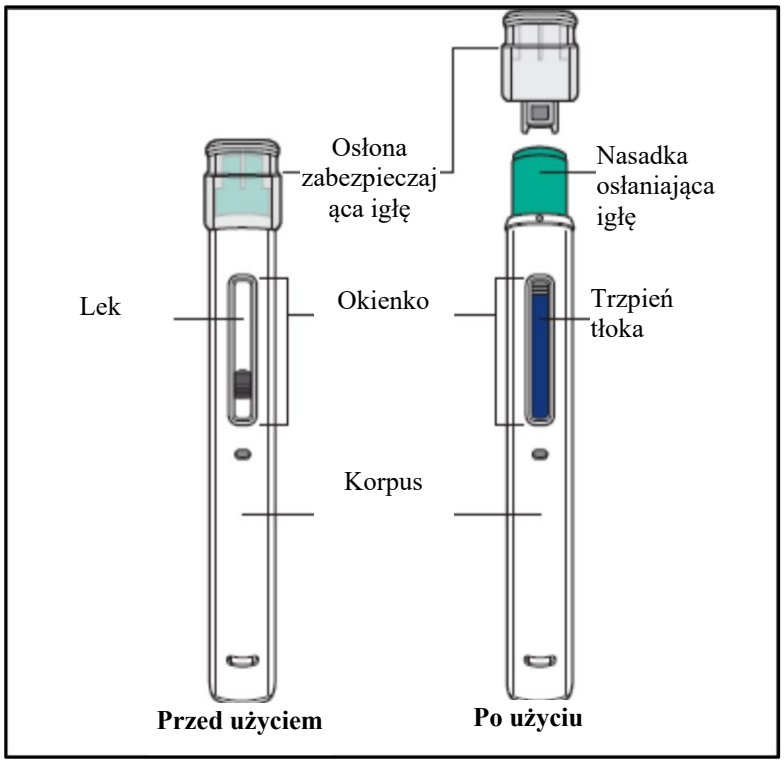
- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta nauczą pacjenta, jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie.

- **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.

- Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

Wstrzykiwacz zawierający lek Yuflyma



Rysunek A

Nie używać ponownie półautomatycznego wstrzykiwacza, jeżeli:

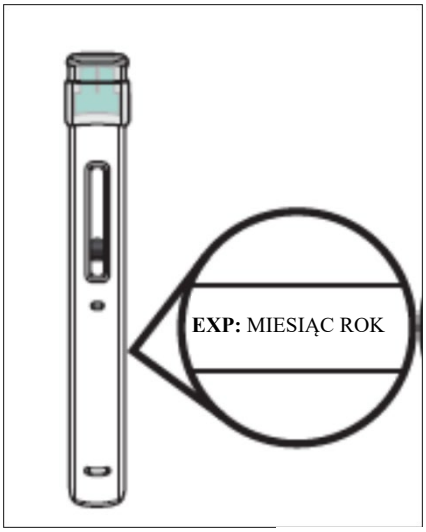
- jest pęknięty lub uszkodzony.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

Nie zdejmować osłony, aż do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
Lek Yuflyma przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

1. Przygotować materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcie

a. Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat, w dobrze oświetlonym miejscu.
b. Wyjąć 1 wstrzykiwacz z kartonika przechowywanego w lodówce.
c. Należy upewnić się, że są dostępne następujące materiały:
- wstrzykiwacz
- 1 gazik nasączony alkoholem.

Niedołączone do opakowania:
- wacik lub gazik bawełniany
- plaster samoprzylepny
- pojemnik na odpady ostre

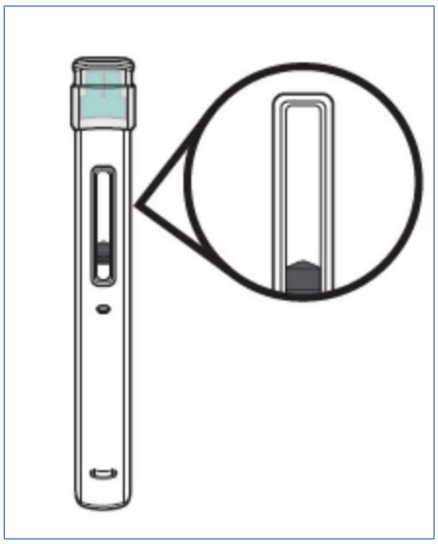


Rysunek B

2. Sprawdzić wstrzykiwacz

a. Upewnić się, że zawiera ona odpowiedni lek (Yuflyma) i dawkę.
b. Obejrzeć wstrzykiwacz i upewnić się, że nie jest pęknięty lub uszkodzony.
c. Sprawdzić termin ważności na etykiecie wstrzykiwacza.

Nie używać ponownie wstrzykiwacza, jeżeli:
• jest pęknięty lub uszkodzony.
• upłynął termin ważności.
• została upuszczona na twardą powierzchnię.

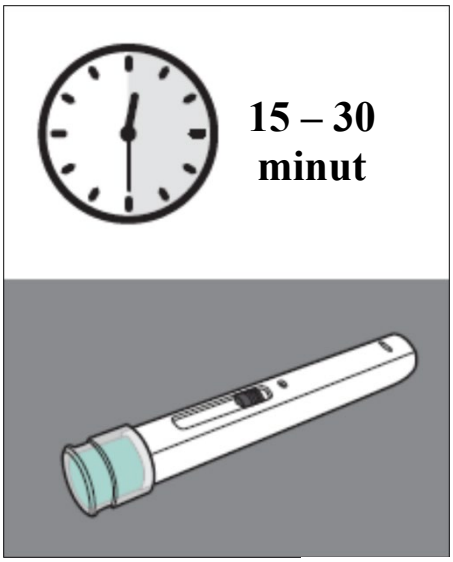


Rysunek C

3. Sprawdzić lek.

a. Spojrzeć przez okienko i upewnić się, że płyn jest przejrzysty, bezbarwny do bladobrązowego i wolny od cząstek stałych.

- **Nie używać** wstrzykiwacza, jeżeli płyn jest przebarwiony (żółty lub ciemnobrązowy), mętny lub zawiera cząstki stałe.
- W płynie mogą pojawić się pęcherzyki powietrza. Jest to normalne zjawisko.

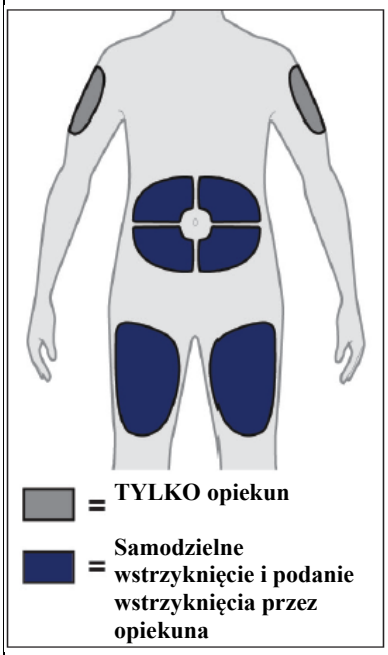


Rysunek D

4. Odczekać 15 do 30 minut

a. Pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej na 15 do 30 minut, aby się rozgrzał.

- **Nie należy** podgrzewać wstrzykiwacza za pomocą źródeł ciepła np. gorącej wody lub kuchenki mikrofalowej.



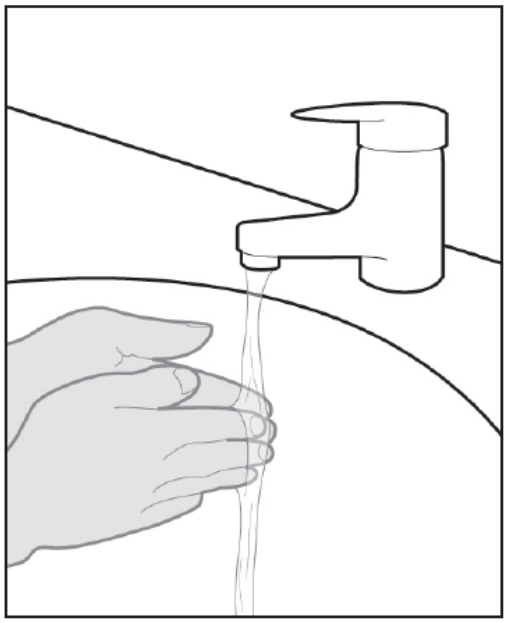
Rysunek E

5. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia

a. Wstrzyknięcie można wykonać w:
- przednią powierzchnię ud
- brzuch w odległości co najmniej 5 cm od pępka.
- zewnętrzną powierzchnię górnego ramienia (TYLKO opiekun).

- **Nie należy** wykonywać wstrzyknięcia w skórę, która znajduje się w odległości 5 cm pępka lub jeżeli skóra jest zaczerwieniona, twarda, tkliwa, uszkodzona, zasiniona lub jeżeli znajdują się na niej blizny.
- Jeśli pacjent choruje na łuszczycę, nie należy wykonywać wstrzyknięcia bezpośrednio w uniesione, zgrubiałe, zaczerwienione lub łuszczące się miejsca na skórze lub zmiany skórne.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.

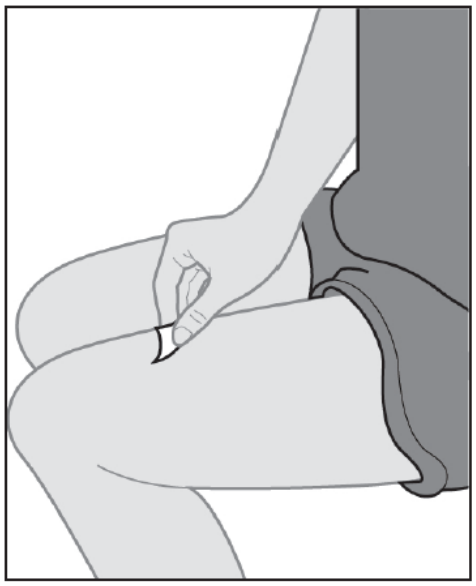
b. Miejsce wstrzyknięcia należy za każdym razem zmieniać. Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się co najmniej 3 cm od wcześniejszego miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek F

6. Umyć ręce

a. Umyć ręce wodą z mydłem i dokładnie osuszyć.

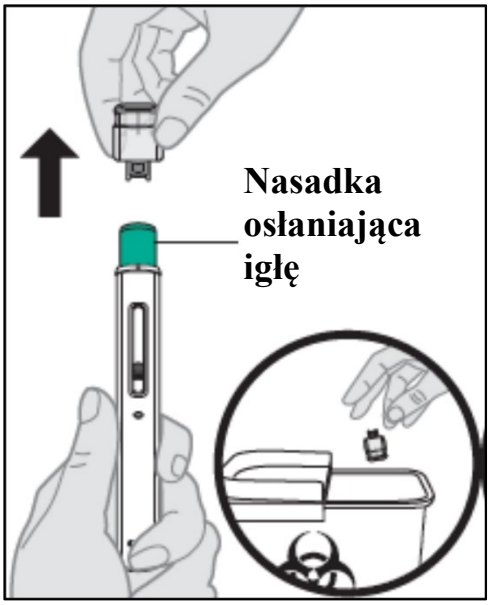


Rysunek G

7. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia

a. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem, okrężnym ruchem
b. Pozwolić, żeby skóra wyschła przed wstrzyknięciem.

- **Nie** dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani dotykać go ponownie przed podaniem wstrzyknięcia.

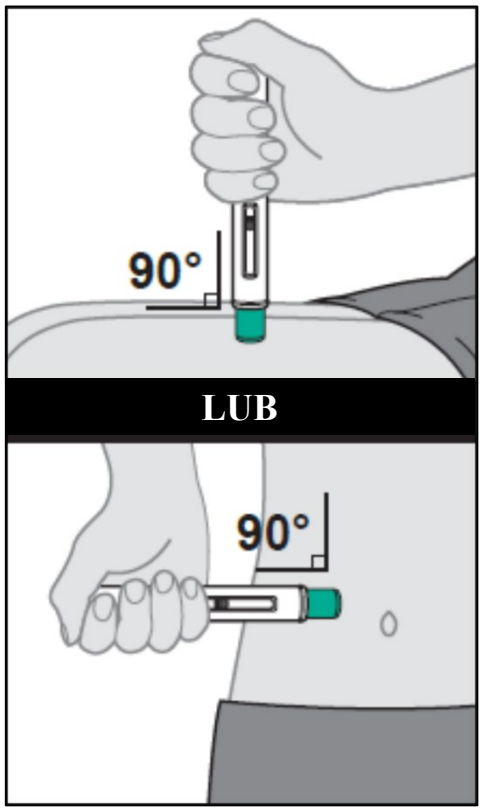


Rysunek H

8. Zdjąć osłonę

a. Przytrzymać wstrzykiwacz jedną ręką za korpus z nałożoną osłoną. Delikatnie ściągnąć osłonę prostym ruchem drugą ręką.

- **Nie** zdejmować osłony, aż do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** dotykać igły ani osłony igły. Mogłoby to spowodować ukłucie igłą.
- **Nie** nakładać powtórnie nasadki na wstrzykiwacz. Natychmiast wyrzucić osłonę do pojemnika na odpady ostre.
- Prawidłowe jest pojawienie się kropelki roztworu na końcówce igły.



Rysunek I

9. Wprowadzić wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcie.

a. Przytrzymać wstrzykiwacz, tak aby było widoczne okienko.
b. Bez ściskania ani rozciągnięcia skóry, należy wprowadzić wstrzykiwacz w miejsce wstrzyknięcia pod kątem 90 stopni.

Rysunek J

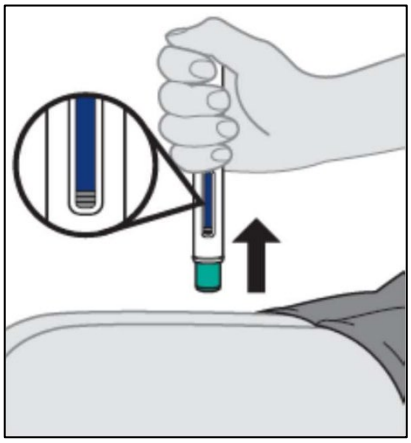
10. Wykonać wstrzyknięcie

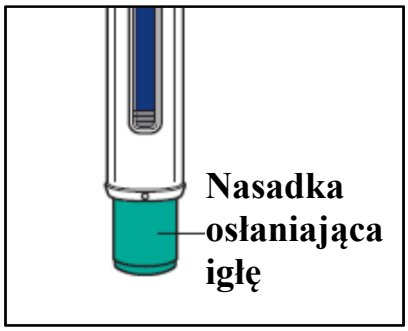
a. Przycisnąć wstrzykiwacz **mocno** do skóry. Kiedy rozpocznie się wstrzyknięcie, rozlegnie się pierwsze głośne „kliknięcie” a niebieski tłok zacznie wypełniać okienko.

b. Mocno przyciskać wstrzykiwacz do skóry i czekać na drugie głośne „kliknięcie”.

c. Po usłyszeniu drugiego głośnego kliknięcia, nadal dociskać wstrzykiwacz mocno do skóry i powoli policzyć do 5, co zapewni wstrzyknięcie całej dawki.

•**Nie** zmieniać pozycji wstrzykiwacza po rozpoczęcia wstrzyknięcia.





Rysunek L

11. Wyjąć wstrzykiwacz z miejsca wstrzyknięcia i zaopatrzyć miejsce wstrzyknięcia

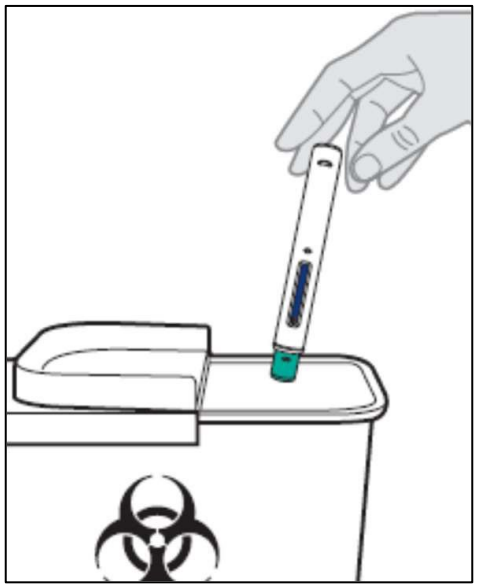
a. Spojrzeć na wstrzykiwacz i upewnić się, że niebieski tłok z szarą górną częścią wypełnia okno całkowicie.
b. Wyjąć wstrzykiwacz ze skóry.

• Po wyjęciu wstrzykiwacza z miejsca wstrzyknięcia, igła zostanie automatycznie osłonięta. **Nie należy** ponownie nakładać osłony na wstrzykiwacz.

• Jeśli okienko wypełniło się całkowicie kolorem niebieskim lub jeśli lek nadal jest wstrzykiwany, oznacza to, że pacjent nie otrzymał pełnej dawki. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

c. Delikatnie przycisnąć wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia (nie pocierać) i nałożyć plaster, jeśli jest to konieczne. Może wystąpić niewielkie krwawienie.

• **Nie** używać ponownie wstrzykiwacza.
• **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek M

12. Wyrzucić wstrzykiwacz.

a. Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz do specjalnego pojemnik na odpady ostre zgodnie z zaleceniami lekarza; pielęgniarki lub farmaceuty.

b. Gazik i opakowanie można wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.

- Zawsze przechowywać wstrzykiwacz i specjalny pojemnik na odpadki w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yuflyma 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 także przekaże pacjentowi **„Kartę Przypominającą dla Pacjenta”** zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. **„Kartę Przypominającą dla Pacjenta”** powinien mieć przy sobie opiekun dziecka lub dziecko.
- 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.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Lek Yuflyma zawiera substancję czynną adalimumab.

Lek Yuflyma jest wskazany w leczeniu następujących chorób zapalnych:
- wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
- zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży
- choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Substancja czynna leku Yuflyma, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, Yuflyma zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, która zwykle pojawia się w dzieciństwie.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat. Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, dziecko otrzyma lek Yuflyma w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Yuflyma należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych jest chorobą zapalną stawów oraz miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 6 lat. Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, dziecko otrzyma lek Yuflyma w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą 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.

Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu przewlekłej, 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.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Lek Yuflyma jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Dziecko z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzyma najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, dziecko otrzyma lek Yuflyma w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby 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 Yuflyma jest stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży 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 Yuflyma działa zmniejszając ten stan zapalny.

Dziecko otrzyma najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, dziecko otrzyma

lek Yuflyma w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Yuflyma

Kiedy nie stosować leku Yuflyma:

- 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 czynna 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 w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

Reakcje alergiczne

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

Zakażenia

- Jeśli u dziecka występuje zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Yuflyma należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Yuflyma może się zwiększyć podatność na zakażenia u dziecka. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli dziecko ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak:
  - gruźlica
  - zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie
  - ciężkie zakażenia krwi (posocznica)

  W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u dziecka wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Yuflyma.

- Należy poinformować lekarza, jeśli dziecko mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).

- Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka występowały nawracające zakażenia lub inne

choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

- Dziecko i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Yuflyma. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących lek Yuflyma obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Yuflyma lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do **„Karty Przypominającej dla Pacjenta”**.
  - Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Yuflyma nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.
  - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli dziecko otrzymywało profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
  - Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

Zapalenie wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
  - Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV, lek Yuflyma może powodować uaktywnienie się wirusa.
  - W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego u dziecka należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Yuflyma. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Yuflyma.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Yuflyma 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.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Yuflyma.

- Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Yuflyma przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Jeśli kobieta otrzymywała lek Yuflyma 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 opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Yuflyma w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u dziecka występuje łagodna niewydolność serca, lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta. Należy bezwzględnie powiedzieć lekarzowi o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (na przykład duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy dziecko powinno otrzymywać lek Yuflyma.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u dziecka wystąpi nieustępująca gorączka, pojawią się siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.

    - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
    - U dzieci przyjmujących lek Yuflyma, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Yuflyma stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
    - Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Yuflyma.
    - U pacjentów przyjmujących lek Yuflyma obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
    - Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.

- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Yuflyma może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy, jak uporczywa niewyjaśniona

wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Yuflyma a inne leki

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

Nie należy stosować leku Yuflyma z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:
- anakinra
- abatacept.

Lek Yuflyma można przyjmować łącznie z:
- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Yuflyma.
- 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 Yuflyma należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek Yuflyma w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku Yuflyma.
- Lek Yuflyma może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Yuflyma w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Yuflyma w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Yuflyma może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Yuflyma wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

Yuflyma zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,2 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Yuflyma

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości

należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Yuflyma w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Yuflyma, jeśli inna dawka leku będzie konieczna.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.
Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg	Pierwsza dawka 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg, a następnie po dwóch tygodniach 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg, a następnie po	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

	dwóch tygodniach dawkę 80 mg. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg, a następnie po dwóch tygodniach dawkę 40 mg. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.	Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży		
Wiek lub masa ciała	**Ile i jak często stosować?**	**Uwagi**
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Yuflyma w połączeniu z metotreksatem.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Yuflyma w połączeniu z metotreksatem.

Sposób i droga podania

Lek Yuflyma podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Yuflyma podano w punkcie 7. „Instrukcja stosowania ”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Yuflyma

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Yuflyma częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Yuflyma

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

Przerwanie przyjmowania leku Yuflyma

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Yuflyma należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Yuflyma 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 jest łagodna lub umiarkowana. Niektóre jednak mogą być poważne i mogą powodować konieczność leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Yuflyma.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Yuflyma.

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty

- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

Często: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10:

- 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 w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów
- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój
- trudności z zasypianiem
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg)
- zaburzenia widzenia
- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek

- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

Niezbyt 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)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- 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
- 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
- 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 1000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane

- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (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 pojawia się jako fioletowe zmiany skórne na skórze.
- 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 leku Yuflyma 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 na 10 osób):

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

Często: mogą 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
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi

- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

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

- zwiększenie stężenia bilirubiny (próba wątrobowa)

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1000 osób)

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Yuflyma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/pudełku tekturowym po skrócie EXP.

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

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

Alternatywne metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem Yuflyma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 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 lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yuflyma

Substancją czynną leku jest adalimumab.
Inne składniki leku to: kwas octowy,sodu octan trójwodny, glicyna, polisorbat 80 i woda dowstrzykiwań.

Jak wygląda lek Yuflyma w ampułko-strzykawce i co zawiera opakowanie

Lek Yuflyma 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 20 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,2 ml roztworu.

Ampułko-strzykawka z lekiem Yuflyma jest szklaną strzykawką zawierającą roztwór adalimumabu.
Yuflyma ampułko-strzykawka jest dostępna w opakowaniu zawierającym 1 ampułko-strzykawki z 2 gazikami nasączonymi alkoholem.
Yuflyma ampułko-strzykawka jest dostępna w opakowaniu zawierającym 2 ampułko-strzykawki z 2 gazikami nasączonymi alkoholem.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Niemcy

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Niemcy

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Hiszpania

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Inne źródła informacji

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

7. Instrukcja stosowania

- Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać podskórnie sobie samemu lek Yuflyma stosując ampułko-strzykawkę. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.

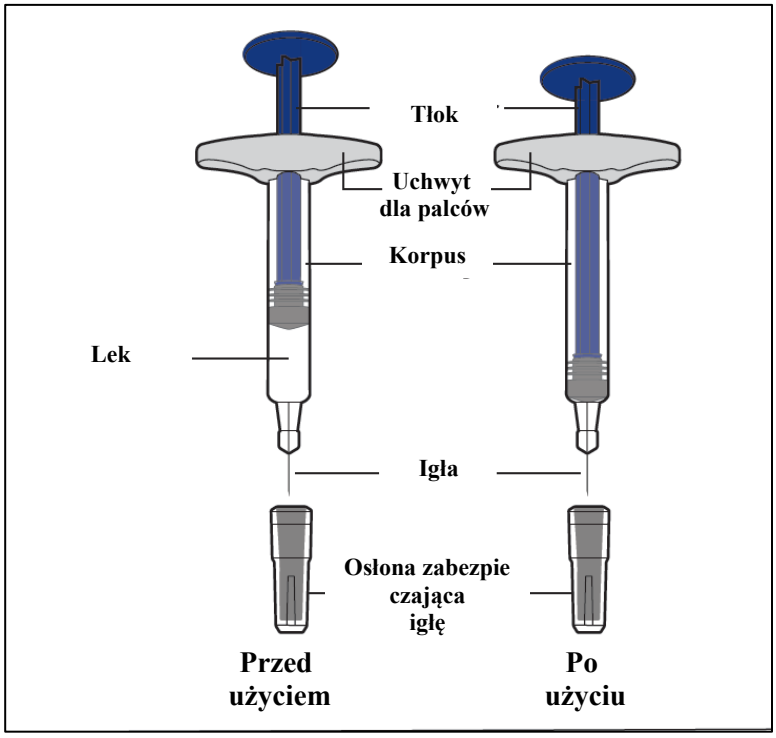
- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta nauczą pacjenta jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie.

- **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.

- Każdą ampułko-strzykawkę stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

Ampułko-strzykawka leku Yuflyma



Rysunek A

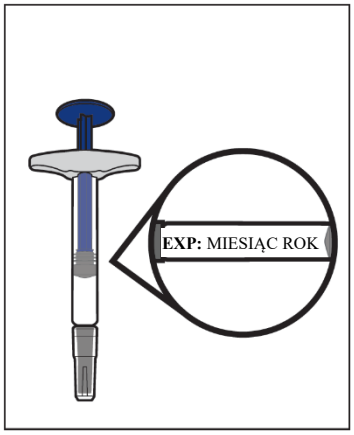
Nie używać ampułko-strzykawki, jeżeli:
- jest pęknięta lub uszkodzona.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

Osłonę zabezpieczającą igłę usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Lek Yuflyma przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

1. Przygotować materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcie

a. Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak stół lub blat, w dobrze oświetlonym miejscu.
b. Wyjąć 1 ampułko-strzykawkę z kartonika przechowywanego w lodówce.
• Przytrzymać korpus ampułko-strzykawki podczas wyjmowania go z kartonika. **Nie** dotykać tłoka i osłona zabezpieczająca igłę.
c. Należy upewnić się, że są dostępne następujące materiały:
- ampułko-strzykawka
- gazik nasączony alkoholem

Niedołączone do opakowania:
- wacik lub gazik bawełniany
- plaster samoprzylepny
- pojemnik na odpady ostre

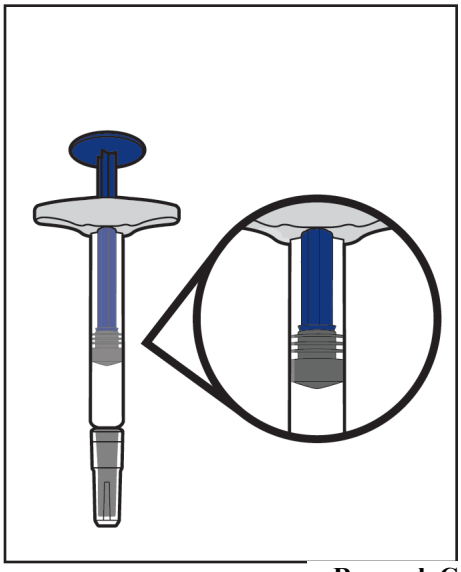


Rysunek B

2. Sprawdzić ampułko-strzykawkę

a. Upewnić się, że zawiera ona odpowiedni lek (Yuflyma) i dawkę.
b. Obejrzeć ampułko-strzykawkę i upewnić się, że nie jest pęknięta lub uszkodzona.
c. Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampułko-strzykawki.

Nie używać ampułko-strzykawki, jeżeli:
- jest pęknięta lub uszkodzona.
- upłynął termin ważności.
- została upuszczona na twardą powierzchnię.

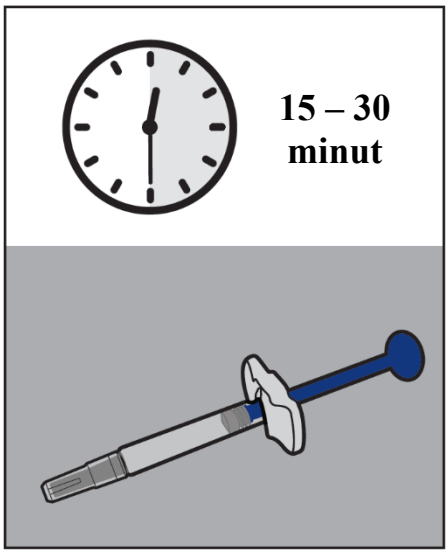


Rysunek C

3. Sprawdzić lek

a. Przyjrzeć się lekowi i potwierdzić, że płyn jest przejrzysty, bezbarwny do bladobrązowego i wolny od cząstek stałych.

- **Nie używać** ampułko-strzykawki, jeżeli płyn jest przebarwiony (żółty lub ciemnobrązowy), mętny lub zawiera cząstki stałe.
- W płynie mogą pojawić się pęcherzyki powietrza. Jest to normalne zjawisko.

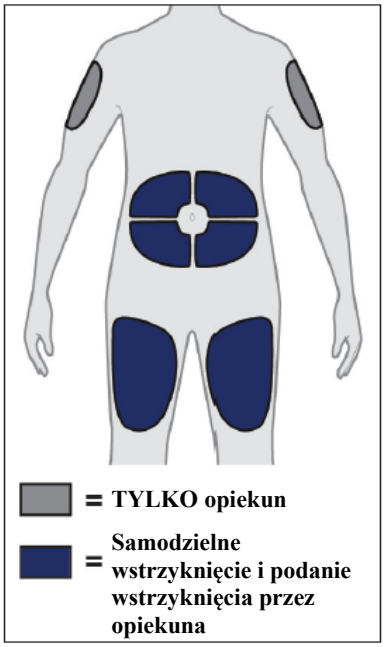


Rysunek D

4. Odczekać 15 do 30 minut

a. Pozostawić ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej na 15 do 30 minut, aby się rozgrzała.

- **Nie należy** podgrzewać ampułko-strzykawki za pomocą źródeł ciepła np. gorącej wody lub kuchenki mikrofalowej.



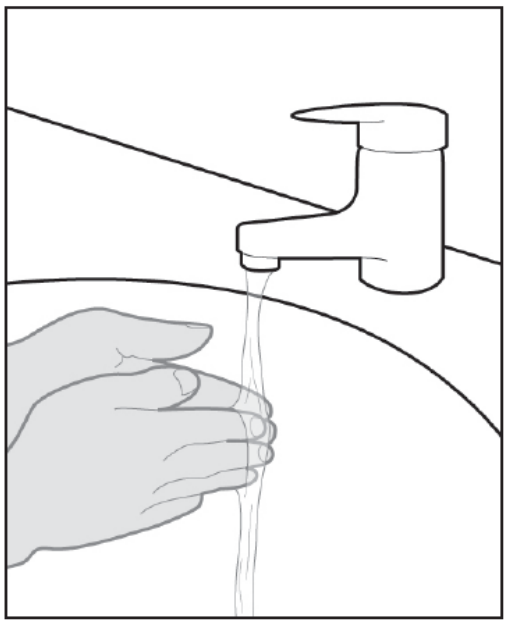
Rysunek E

5. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia

a. Wstrzyknięcie można wykonać w:
- przednią powierzchnię ud
- brzuch Twojego dziecka w odległości co najmniej 5 cm od pępka.
- zewnętrzną powierzchnię górnego ramienia (TYLKO opiekun).

- **Nie należy** wykonywać wstrzyknięcia w skórę, która znajduje się w odległości 5 cm od pępka lub jeżeli skóra jest zaczerwieniona, twarda, tkliwa, uszkodzona, zasiniona lub jeżeli znajdują się na niej blizny.
- Jeśli dziecko choruje na łuszczycę, **nie** należy wykonywać wstrzyknięcia bezpośrednio w uniesione, zgrubiałe, zaczerwienione lub łuszczące się miejsca na skórze lub zmiany skórne.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.

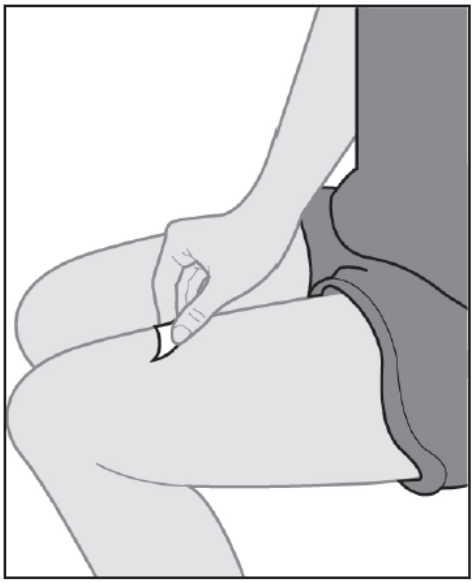
b. Miejsce wstrzyknięcia należy za każdym razem zmieniać. Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się co najmniej 3 cm od wcześniejszego miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek F

6. Umyć ręce

a. Umyć ręce wodą z mydłem i dokładnie osuszyć.

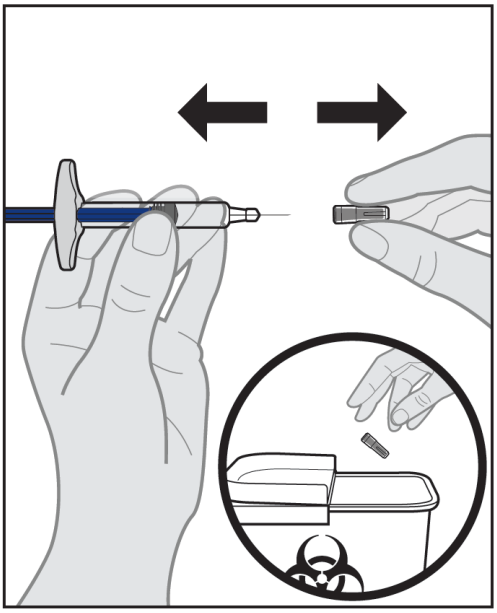


Rysunek G

7. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia

a. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem, okrężnym ruchem.
b. Pozwolić, żeby skóra wyschła przed wstrzyknięciem.

• **Nie** dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani dotykać go ponownie przed podaniem wstrzyknięcia.

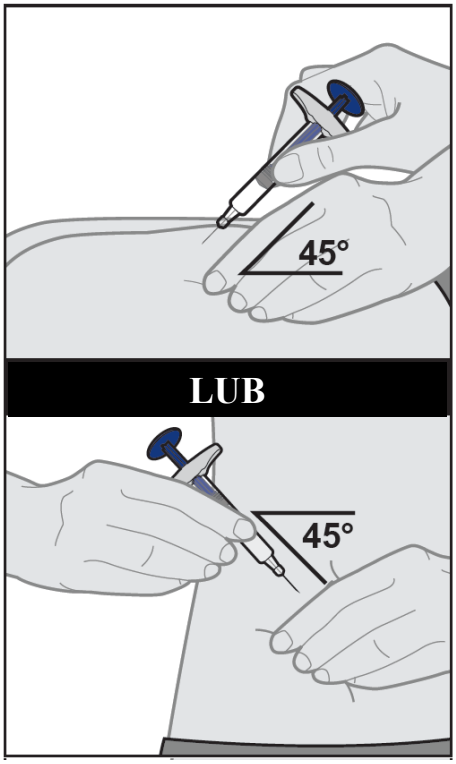


Rysunek H

8. Zdjąć osłonę

a. Zdjąć osłonę, przytrzymując korpus ampułko-strzykawki jedną ręką. Delikatnie ściągnąć osłonę prostym ruchem drugą ręką.

- **Nigdy** nie ciągnij za tłok
- **Nie** zdejmować osłony, aż do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** dotykać igły. Może to spowodować ukłucie igłą.
- Nie nakładać ponownie osłony na ampułko-strzykawkę. Natychmiast wyrzucić osłonę do pojemnika na odpady ostre.
- Prawidłowe jest pojawienie się kropelki roztworu na końcówce igły.

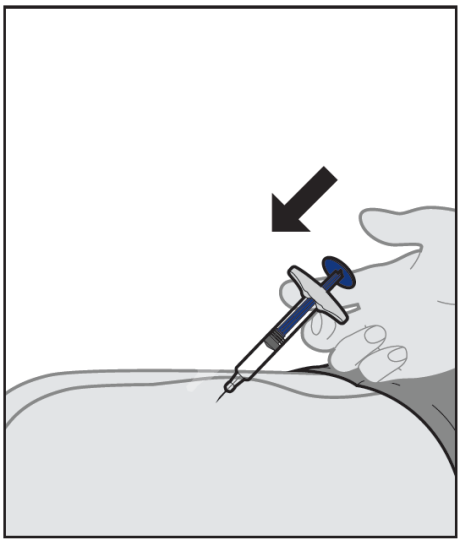


Rysunek I

9. Wprowadzić ampułko-strzykawkę w miejsce wstrzyknięcia

a. Delikatnie złapać fałd skóry w miejscu wstrzyknięcia jedną ręką.

b. Trzymając ampułko-strzykawka za korpus, wprowadzić igłę całkowicie do fałdu skóry pod kątem 45 stopni, szybkim krótkim ruchem.

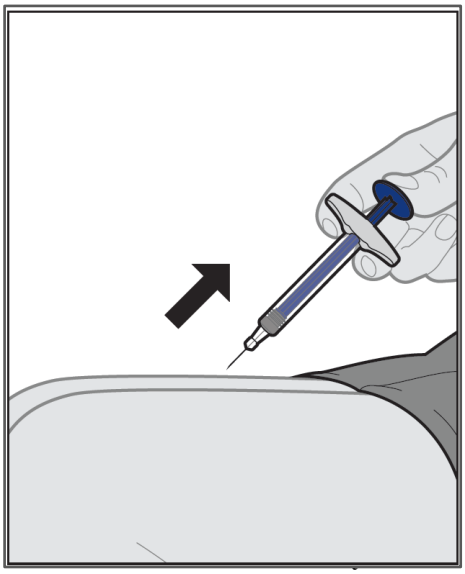


Rysunek J

10. Wykonać wstrzyknięcie

a. Po wprowadzeniu igły należy puścić ściśniętą skórę.
b. Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki do chwili wstrzyknięcia całego roztworu i opróżnienia ampułko-strzykawki.

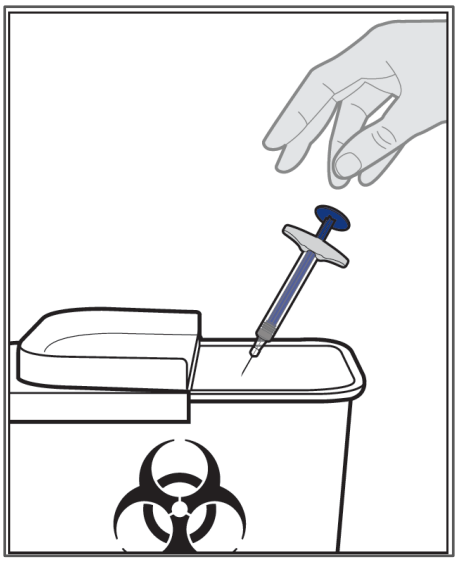
- **Nie** zmieniać pozycji ampułko-strzykawki po rozpoczęcia wstrzyknięcia.



11. Wyjąć ampułko-strzykawkę z miejsca **wstrzyknięcie i zaopatrzyć miejsce wstrzyknięcia**

a. Po opróżnieniu ampułko-strzykawki wyjąć ją ze skóry pod tym samym kątem, pod którym została wprowadzona.
b. Delikatnie przycisnąć wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia, nie pocierać i w razie potrzeby nałożyć plaster samoprzylepny. Może wystąpić niewielkie krwawienie.

- **Nie używać** ponownie ampułko-strzykawki.
- **Nie** dotykać ani nie nakładać ponownie osłony na igłę.
- **Nie pocierać** miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek L

12. Wyrzucić ampułko-strzykawkę.

- **Nie** nakładać ponownie osłony na ampułko-strzykawkę.

a. Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę do specjalnego pojemnika na odpady ostre zgodnie z instrukcjami otrzymanymi od lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
b. Gazik i opakowanie można wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.

- Zawsze przechowywać ampułko-strzykawkę i specjalny pojemnik na wykorzystane ampułko-strzykawki w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.