ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hulio 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 0,4 ml μίας εφάπαξ δόσης προγεμισμένης σύριγγας περιέχει 20 mg adalimumab.

Το adalimumab είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικων hamster.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 19,1 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (έγχυση).

Διαυγές ή ελαφρώς οπαλίζον, άχρωμο προς ωχρό φαιοκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Το Hulio σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών των οποίων η ανταπόκριση σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) είναι ανεπαρκής. Το Hulio μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη (για την αποτελεσματικότητα στη μονοθεραπεία, βλέπε παράγραφο 5.1). Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού αρθρίτιδας που σχετίζεται με ενθεσίτιδα σε ασθενείς, ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δεν ανέχονται τη συμβατική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 4 ετών οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή είναι ακατάλληλοι υποψήφιοι για τοπική θεραπεία και φωτοθεραπείες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 6 ετών) που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία που περιλαμβάνει πρωτογενή διατροφική θεραπεία και ένα κορτικοστεροειδές και/ή ένα ανοσοτροποποιητικό, ή που έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της παιδιατρικής χρόνιας μη λοιμώδους πρόσθιας ραγοειδίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δεν ανέχονται τη συμβατική θεραπεία ή στους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν είναι κατάλληλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Hulio θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νόσων για τις οποίες ενδείκνυται το Hulio. Οι οφθαλμίατροι συνιστάται να συμβουλεύονται έναν ειδικό ιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με Hulio (βλέπε παράγραφο 4.4). Στους ασθενείς που λαμβάνουν Hulio θα πρέπει να δίνεται η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση Hulio εάν ο γιατρός τους το κρίνει εφικτό και κάτω από ιατρική παρακολούθηση, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio, άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες) θα πρέπει να βελτιστοποιούνται.

Δοσολογία

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα ηλικίας από 2 ετών και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 2 ετών και άνω, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 1). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 1. Δόση Hulio σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	**Δοσολογικό σχήμα**
10 kg μέχρι < 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ηλικίας 6 ετών και άνω, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 2). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 2. Δόση Hulio σε ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
15 kg μέχρι < 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα.

Το Hulio μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δόση Hulio για ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ηλικίας 4 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 3). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 3. Δόση Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας

Βάρος σώματος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
15 kg μέχρι < 30 kg	Αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μία βδομάδα μετά την αρχική δόση.
≥ 30 kg	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μία βδομάδα μετά την αρχική δόση.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά την 16η εβδομάδα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση που ενδείκνυται επανάληψη της θεραπείας με Hulio, πρέπει να ακολουθούνται οι ανωτέρω συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας.

Η ασφάλεια του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας έχει αξιολογηθεί για ένα μέσο διάστημα 13 μηνών.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών, για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η συνιστώμενη δόση Hulio για ασθενείς νόσο του Crohn, ηλικίας 6 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 4). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 4. Δόση Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn

Βάρος σώματος ασθενούς	**Αρχική δόση**	**Δόση συντήρησης ξεκινώντας την εβδομάδα 4**
< 40 kg	• 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2 Στην περίπτωση που υπάρχει η ανάγκη για μια ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση μεγαλύτερης αρχικής δόσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παρακάτω δόση: • 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	• 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 Στην περίπτωση που υπάρχει η ανάγκη για μια ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση μεγαλύτερης αρχικής δόσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παρακάτω δόση: • 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη κλινική ανταπόκριση ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δοσολογίας:
- < 40 kg: 20 mg κάθε εβδομάδα
- ≥ 40 kg: 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Η συνέχιση της θεραπείας σε έναν ασθενή που δεν έχει ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 12 πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η συνιστώμενη δόση Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα, ηλικίας 2 ετών και άνω, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 5). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Στην παιδιατρική ραγοειδίτιδα, δεν υπάρχει προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με Hulio χωρίς θεραπεία σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Πίνακας 5. Δόση Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	**Δοσολογικό σχήμα**
< 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Hulio, μπορεί να χορηγηθεί μια δόση εφόδου 40 mg σε ασθενείς < 30 kg ή 80 mg σε ασθενείς ≥ 30 kg μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας συντήρησης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δόσης εφόδου του Hulio σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Συνιστάται ότι το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροχρόνιας θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται σε ετήσια βάση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Hulio μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν υποδείξεις για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Hulio χορηγείται με υποδόρια έγχυση. Πλήρεις οδηγίες χρήσης παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Το Hulio διατίθεται και σε άλλες περιεκτικότητες και φαρμακευτικές μορφές.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας III/IV κατά NYHA) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-ανταγωνιστές είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε σοβαρές λοιμώξεις. Η διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Οι ασθενείς θα πρέπει, ως εκ τούτου, να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με adalimumab. Επειδή η αποβολή του adalimumab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και τέσσερις μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Η θεραπεία με το Hulio δε θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου οι λοιμώξεις τεθούν υπό έλεγχο. Σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε φυματίωση και ασθενείς που ταξίδεψαν σε περιοχές υψηλού κινδύνου για φυματίωση ή ενδημικές μυκητιάσεις όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος και τα οφέλη της θεραπείας με Hulio πριν από την έναρξη της αγωγής (βλέπε *Λοιπές ευκαιριακές λοιμώξεις*).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με adalimumab θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η χορήγηση του Hulio θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει μια νέα σοβαρή λοίμωξη ή σήψη και θα πρέπει να γίνεται έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής ή αντιμυκητιασικής αγωγής μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του adalimumab σε ασθενείς με ένα ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Σοβαρές λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης λόγω βακτηριακών, μυκοβακτηριακών, διηθητικών μυκητιασικών, παρασιτικών, ιογενών ή άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως η λιστερίωση, η λεγιονέλλωση και η πνευμονοκύστη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab.

Άλλες σοβαρές λοιμώξεις που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν πνευμονία, πυελονεφρίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα και σηψαιμία. Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με λοιμώξεις περιπτώσεις νοσηλείας ή περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση.

Φυματίωση

Φυματίωση, περιλαμβανομένης επανενεργοποίησης και πρωτοεμφανιζόμενης φυματίωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Οι αναφορές περιλαμβάνουν περιστατικά πνευμονικής και εξωπνευμονικής (π.χ. κεχροειδούς) φυματίωσης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Hulio, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό όσο και ανενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερή ιατρική εκτίμηση του ιστορικού φυματίωσης των ασθενών ή πιθανή προηγούμενη έκθεση σε άτομα με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη και/ή τρέχουσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι κατάλληλοι έλεγχοι (π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης και ακτινογραφία θώρακος) θα πρέπει να διενεργηθούν σε όλους τους ασθενείς (οι τοπικές οδηγίες μπορεί να εφαρμοσθούν). Συνιστάται να καταγράφεται η διεξαγωγή και τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς. Όσοι συνταγογραφούν θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργού φυματίωσης δε θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία με Hulio (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις οι οποίες περιγράφονται παρακάτω, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά ο λόγος οφέλους/ασφάλειας της θεραπείας.

Εάν υπάρχει υποψία για λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή από γιατρό με εμπειρία στη φυματίωση.

Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία με αντιφυματική προφυλακτική αγωγή πριν από την έναρξη του Hulio και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Η χρήση της αντιφυματικής προφυλακτικής θεραπείας θα πρέπει, επίσης, να εξεταστεί πριν την έναρξη του Hulio σε ασθενείς με πολλαπλούς ή σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση, ακόμη και εάν έχουν αρνητική δοκιμασία για φυματίωση και σε ασθενείς με παλιό ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η επαρκής θεραπεία.

Παρά την προφυλακτική θεραπεία για φυματίωση, περιπτώσεις επανενεργοποίησης φυματίωσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με adalimumab. Μερικοί ασθενείς οι οποίοι

έχουν θεραπευτεί με επιτυχία για ενεργό φυματίωση έχουν αναπτύξει ξανά φυματίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με adalimumab.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να καταφύγουν σε ιατρική συμβουλή εάν προκύψουν σημεία/συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν λοίμωξη από φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός, νωθρότητα) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Hulio.

Λοιπές ευκαιριακές λοιμώξεις

Ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Αυτές οι λοιμώξεις δεν αναγνωρίζονται συστηματικά σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές και αυτό έχει συντελέσει σε καθυστερήσεις στην κατάλληλη θεραπεία, με αποτέλεσμα κάποιες φορές να έχουν θανατηφόρα έκβαση.

Για ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία και συμπτώματα όπως πυρετό, κακουχία, απώλεια βάρους, εφιδρώσεις, βήχα, δύσπνοια και/ή πνευμονικά διηθήματα ή άλλες σοβαρές συστηματικές ασθένειες με ή χωρίς ταυτόχρονη καταπληξία, θα πρέπει να υπάρχει υποψία για διηθητική μυκητιασική λοίμωξη και η χορήγηση του Hulio θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Η διάγνωση και η χορήγηση εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με ιατρό ειδικό στην περίθαλψη ασθενών με διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει προκύψει σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένου του adalimumab, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς του ιού (π.χ. αντιγόνο επιφανείας θετικό). Μερικές περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Β πριν την έναρξη της θεραπείας με adalimumab. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί στον έλεγχο για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, συνιστάται να συμβουλεύονται ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Hulio θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών οι οποίοι είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β και λαμβάνουν αντιιική θεραπεία σε συνδυασμό με TNF-ανταγωνιστή, ώστε να εμποδίσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, θα πρέπει να διακοπεί το Hulio και να γίνει έναρξη με αποτελεσματική αντιιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Νευρολογικά περιστατικά

Οι TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του adalimumab, έχουν συσχετισθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με την εμφάνιση ή την επιδείνωση κλινικών συμπτωμάτων και/ή ακτινολογικών ευρημάτων απομυελινωτικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της οπτικής νευρίτιδας, και περιφερικής απομυελινωτικής νόσου συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré. Απαιτείται προσοχή από όσους συνταγογραφούν όταν πρόκειται να χορηγήσουν το adalimumab σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή με πρόσφατη εκδήλωση απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος. Σε περίπτωση που αναπτυχθεί οποιαδήποτε από αυτές τις διαταραχές, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Hulio. Υπάρχει μια γνωστή συσχέτιση μεταξύ της ενδιάμεσης ραγοειδίτιδας και των απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε ασθενείς με μη λοιμώδη ενδιάμεση ραγοειδίτιδα πρέπει να γίνεται νευρολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με Hulio και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την αξιολόγηση προϋπαρχουσών ή υπό ανάπτυξη απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με το adalimumab ήταν σπάνιες. Μη σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με το adalimumab ήταν όχι συχνές κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Αναφορές σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένης και της αναφυλαξίας έχουν προκύψει μετά τη χορήγηση adalimumab. Εάν προκύψει αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση του Hulio πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Σε μια μελέτη 64 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε το adalimumab, δεν παρατηρήθηκε καταστολή της υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, μείωση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης ή αλλαγή στον αριθμό των ενεργοποιητικών Τ, Β, ΝΚ κυττάρων, των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετερόφιλων.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στις ελεγχόμενες ομάδες κλινικών δοκιμών με TNF-ανταγωνιστές, περισσότερες περιπτώσεις κακοήθειας συμπεριλαμβανομένου και του λεμφώματος έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια. Μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πάσχοντες από χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου. Με την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας και άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή.

Μετά την κυκλοφορία, κακοήθειες, μερικές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας έως 22 ετών) που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία ≤ 18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του adalimumab. Το ήμισυ περίπου των περιπτώσεων ήταν λεμφώματα. Οι άλλες περιπτώσεις αντιπροσώπευαν μια ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες συνήθως συνδεόμενες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές.

Μετά την κυκλοφορία έχουν ταυτοποιηθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ Τ-κυττάρων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Αυτός ο σπάνιος τύπος λεμφώματος εκ Τ-κυττάρων έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ Τ-κυττάρων έχουν προκύψει σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη για φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Ο δυνητικός κίνδυνος με τον συνδυασμό αζαθειοπρίνης ή 6-μερκαπτοπουρίνης και adalimumab θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ Τ-κυττάρων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Hulio (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που περιέλαβαν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή με ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με adalimumab συνεχίζεται παρά την ανάπτυξη κακοήθειας. Για αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση adalimumab σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8).

Όλοι οι ασθενείς και ιδιαίτερα οι ασθενείς με ιατρικό ιστορικό εκτεταμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή οι ασθενείς με ψωρίαση και με ιστορικό θεραπείας με ψωραλένιο+υπεριώδη ακτινοβολία Α (PUVA) θα πρέπει να εξετάζονται για την ύπαρξη μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio. Μελάνωμα και καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές συμπεριλαμβανομένου του adalimumab (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μια ερευνητική κλινική δοκιμή, η οποία αξιολογεί τη χρήση ενός άλλου TNF-ανταγωνιστή, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ), έχουν αναφερθεί περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στον πνεύμονα ή στην κεφαλή και στον τράχηλο, στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό συχνού καπνίσματος. Επομένως, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, όταν χρησιμοποιείται οποιοσδήποτε TNF-ανταγωνιστής σε ΧΑΠ ασθενείς, όπως επίσης και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια εξαιτίας του συχνού καπνίσματος.

Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με adalimumab επηρεάζει τον κίνδυνο για ανάπτυξη δυσπλασίας ή καρκίνου του παχέος εντέρου. Όλοι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για δυσπλασία ή καρκίνο του παχέος εντέρου (για παράδειγμα, ασθενείς με μακροχρόνια ελκώδη κολίτιδα ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα) ή οι οποίοι είχαν προηγούμενο ιστορικό δυσπλασίας ή καρκίνωμα του παχέος εντέρου θα πρέπει να εξετάζονται για δυσπλασία ανά τακτά χρονικά διαστήματα πριν τη θεραπεία και καθ' όλη την πορεία της νόσου τους. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει κολονοσκόπηση και βιοψίες σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πανκυτταροπενίας συμπεριλαμβανομένης και της απλαστικής αναιμίας κατά τη χορήγηση ανταγωνιστών του TNF. Ανεπιθύμητες ενέργειες του αιμοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. θρομβοπενία, λευκοπενία), έχουν αναφερθεί με το adalimumab. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική υποστήριξη εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ύποπτα για δυσκρασία του αίματος (π.χ. επιμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενώ τους έχει χορηγηθεί adalimumab. Διακοπή της θεραπείας με Hulio θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα σημαντικές αιματολογικές ανωμαλίες.

Εμβόλια

Παρόμοιες ανταποκρίσεις αντισωμάτων ως προς το πρότυπο 23-σθενές πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο και του τριδύναμου εμβολιασμού κατά του ιού της γρίπης, παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη σε 226 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab.

Συνιστάται, εφόσον είναι εφικτό, οι παιδιατρικοί ασθενείς να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους απαραίτητους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με adalimumab.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab είναι δυνατό να κάνουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός των εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς. Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ. εμβόλιο BCG) για τα βρέφη που εκτίθενται σε adalimumab στη μήτρα δεν συνιστάται για 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση adalimumab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια κλινική δοκιμή με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab. Το adalimumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία I/II κατά NYHA). Το adalimumab αντενδείκνυται στη μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το Hulio θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Hulio ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με adalimumab στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων είναι άγνωστη. Εάν ένας ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα ύποπτα για σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο μετά τη θεραπεία με Hulio και έχει θετικά αντισώματα κατά DNA διπλής έλικας, δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Hulio (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDS ή TNF-ανταγωνιστών

Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή, του etanercept, χωρίς κανένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος σε σύγκριση με τη χορήγηση του etanercept ως μονοθεραπεία. Εξαιτίας της φύσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με τον συνδυασμό etanercept και anakinra, είναι πιθανό να προκύψουν όμοιες τοξικές επιδράσεις με τον συνδυασμό anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση του adalimumab με άλλα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDS) (π.χ. anakinra και abatacept) ή άλλους TNF-ανταγωνιστές δεν συνιστάται, λόγω πιθανού αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων και για άλλες πιθανές φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5).

Χειρουργικές επεμβάσεις

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που λαμβάνουν adalimumab. Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του adalimumab θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν προγραμματίζεται μια χειρουργική επέμβαση. Ο ασθενής ο οποίος πρέπει να υποβληθεί σε επέμβαση ενώ είναι υπό θεραπεία με adalimumab θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για λοιμώξεις και να λαμβάνονται τα ανάλογα μέτρα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική επέμβαση ενώ λαμβάνουν adalimumab.

Απόφραξη του λεπτού εντέρου

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn είναι πιθανό να υποδηλώνει τη παρουσία ινωτικού στενώματος το οποίο είναι πιθανό να απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το adalimumab δεν επιδεινώνει ούτε προκαλεί στενώματα.

Ηλικιωμένοι

Η συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν adalimumab ηλικίας άνω των 65 ετών (3,7%) ήταν υψηλότερη από εκείνη για ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (1,5%). Μερικές από αυτές τις περιπτώσεις είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ιδιαίτερη προσοχή σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων εφιστάται κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε εμβόλια παραπάνω.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Σορβιτόλη
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420) Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν/ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 0,4 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Πολυσορβικό 80

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,4 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 20 mg, η οποία ισοδυναμεί με 1,0 mg/mL.Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το adalimumab έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα που λαμβάνουν adalimumab σαν μονοθεραπεία και σε ασθενείς που ταυτόχρονα λαμβάνουν και μεθοτρεξάτη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων ήταν χαμηλότερος όταν το adalimumab δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη χρήση του ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση του adalimumab χωρίς μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένο σχηματισμό αντισωμάτων, αύξηση της κάθαρσης του adalimumab και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο συνδυασμός του adalimumab με abatacept δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εξετάζεται η χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης την οποία και να συνεχίζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Hulio.

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός (περίπου 2 100) προοπτικά συλλεγμένων κυήσεων που εκτέθηκαν σε adalimumab έχοντας ως αποτέλεσμα την γέννηση ζώντων νεογνών με γνωστές εκβάσεις, περιλαμβάνοντας περισσότερες από 1 500 κυήσεις με έκθεση στο adalimumab στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, δεν υποδεικνύει μια αύξηση στη συχνότητα δυσπλασίας στο νεογνό.

Σε μια προοπτική καταγραφή εγγράφηκαν 257 γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) ή νόσο του Crohn (CD) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με adalimumab τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 120 γυναίκες με PA ή CD οι οποίες δεν έλαβαν θεραπεία με adalimumab. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο επιπολασμός της γέννησης με σημαντικές συγγενείς διαμαρτίες. Το ποσοστό των κυήσεων οι οποίες έληξαν με μία τουλάχιστον γέννηση ζωντανού βρέφους με μια μείζονα συγγενή διαμαρτία ήταν 6/69 (8,7%) στις γυναίκες με PA που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 5/74 (6,8%) στις γυναίκες με PA που δεν έλαβαν θεραπεία (μη προσαρμοσμένο OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) και 16/152 (10,5%) στις γυναίκες με CD που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 3/32 (9,4%) στις γυναίκες με CD που δεν έλαβαν θεραπεία (μη προσαρμοσμένο OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Το προσαρμοσμένο OR (λαμβάνεται υπόψη για τις διαφορές από την αρχική τιμή) ήταν 1,10 (95% CI 0,45-2,73) κατά τον συνδυασμό PA και CD. Δεν υπήρχαν διακριτές διαφορές μεταξύ των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και γυναικών που δεν έλαβαν θεραπεία ως προς τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αυτόματων αποβολών, ελάσσονων συγγενών διαμαρτιών, πρόωρου τοκετού, μεγέθους νεογνού και σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων και δεν αναφέρθηκαν θνησιγένειες ή κακοήθειες. Η ερμηνεία των δεδομένων ενδέχεται να επηρεάστηκε λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών της μελέτης, περιλαμβανομένων του μικρού μεγέθους δείγματος και του μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού.

Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη που διεξήχθη σε πιθήκους, δεν υπήρξαν ενδείξεις μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα για τη νεογνική τοξικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λόγω της αναστολής του TNFα, το adalimumab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες ανταποκρίσεις του νεογέννητου. Το adalimumab πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εφόσον σαφώς χρειάζεται.

Το adalimumab μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να εισέλθει στον ορό των νεογνών που γεννήθηκαν από γυναίκες που έλαβαν adalimumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κατά συνέπεια, αυτά τα βρέφη μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη. Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ. εμβόλιο BCG) για τα βρέφη που εκτίθενται σε adalimumab στη μήτρα δεν συνιστάται για 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση adalimumab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Περιορισμένες πληροφορίες από την δημοσιευμένη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι το adalimumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις με την παρουσία του adalimumab στο ανθρώπινο γάλα να είναι σε συγκεντρώσεις 0,1% έως 1% σε σχέση με τη συγκέντρωση στον ορό του αίματος της μητέρας. Όταν χορηγούνται από του στόματος, οι πρωτεΐνες των ανοσοσφαιρινών G υφίστανται εντερική πρωτεόλυση και έχουν πτωχή βιοδιαθεσιμότητα. Δεν αναμένονται επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη. Συνεπώς, το adalimumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Προκλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις του adalimumab στη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το adalimumab μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ίλιγγος και διαταραχή της όρασης μπορεί να συμβούν μετά τη χορήγηση του adalimumab (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το adalimumab μελετήθηκε σε 9 506 ασθενείς κατά τη διάρκεια πιλοτικών ελεγχόμενων και ανοιχτών δοκιμών για περίοδο μέχρι 60 μήνες ή περισσότερο. Αυτές οι δοκιμές περιελάμβαναν τόσο ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και με μακροχρόνια νόσο, νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα), καθώς και ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (AS)), ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, ψωρίαση, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα και ραγοειδίτιδα. Στις πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμές συμμετείχαν 6 089 ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 3 801 ασθενείς που έλαβαν εικονικό ή δραστικό, συγκριτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου.

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής, ελεγχόμενης φάσης των πιλοτικών μελετών ήταν 5,9% για τους ασθενείς που έλαβαν το adalimumab και 5,4% για τους μάρτυρες ασθενείς.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λοιμώξεις (όπως η ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπίτιδα), αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (ερύθημα, κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), κεφαλαλγία και μυοσκελετικός πόνος.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί για το adalimumab. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως το adalimumab, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου.

Θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της σήψης, ευκαιριακών λοιμώξεων και φυματίωσης), επανενεργοποίηση του ιού ηπατίτιδας Β (HBV) και διάφορες κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένων της λευχαιμίας, του λεμφώματος και του ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ Τ-κυττάρων (HSTCL)) έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση του adalimumab.

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Αυτές περιλαμβάνουν σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας, απλαστικής αναιμίας, απομυελινωτικών συμβάντων κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος και αναφορές για συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, καταστάσεων που προσομοιάζουν με λύκο και σύνδρομο Stevens-Johnson.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιες στη συχνότητα και στον τύπο με εκείνες που εμφανίστηκαν σε ενήλικες ασθενείς.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο παρακάτω κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία και παρουσιάζεται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας στον πίνακα 6 που ακολουθεί: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1 000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10 000 έως < 1/1 000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Έχει συμπεριληφθεί η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε μεταξύ των διαφόρων ενδείξεων. Ένας αστερίσκος (*) εμφανίζεται στη στήλη Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) εάν περαιτέρω πληροφορίες βρίσκονται σε κάποια άλλα σημεία των παραγράφων 4.3, 4.4 και 4.8.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται λοίμωξη κατώτερου και ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονία, παραρρινοκολπίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα και πνευμονία από ιό του έρπητα)
	Συχνές	Συστηματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται σήψη, καντιντίαση και γρίπη), εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται ιογενής γαστρεντερίτιδα), λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (συμπεριλαμβάνεται παρονυχία, κυτταρίτιδα, μολυσματικό κηρίο, νεκρωτική περιτονίτιδα και έρπητας ζωστήρας), λοιμώξεις των ώτων, στοματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται έρπητας απλός, στοματικός έρπητας και οδοντικές λοιμώξεις), λοιμώξεις αναπαραγωγικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη), λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται πυελονεφρίτιδα), μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις των αρθρώσεων

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Όχι συχνές	Νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται ιογενής μηνιγγίτιδα), ευκαιριακές λοιμώξεις και φυματίωση (συμπεριλαμβάνεται κοκκιδιοειδομύκωση, ιστοπλάσμωση και λοίμωξη από σύμπλεγμα mycobacterium avium), βακτηριακές λοιμώξεις, λοιμώξεις των οφθαλμών, εκκολπωματίτιδα[1)]
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*	Συχνές	Καρκίνος του δέρματος εκτός μελανώματος (συμπεριλαμβάνεται βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και πλακώδες καρκίνωμα), καλοήθες νεόπλασμα
	Όχι συχνές	Λέμφωμα**, νεόπλασμα συμπαγών οργάνων (συμπεριλαμβάνεται καρκίνος μαστού, νεόπλασμα πνεύμονος και νεόπλασμα θυρεοειδούς), μελάνωμα**
	Σπάνιες	Λευχαιμία[1)]
	Μη γνωστές	Ηπατοσπληνικό λέμφωμα εκ Τ-κυττάρων[1)], καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (νευροενδοκρινικό καρκίνωμα δέρματος)[1)], Σάρκωμα Kaposi
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*	Πολύ συχνές	Λευκοπενία (συμπεριλαμβάνεται ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία), αναιμία
	Συχνές	Λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία
	Όχι συχνές	Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
	Σπάνιες	Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*	Συχνές	Υπερευαισθησία, αλλεργίες (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία)
	Όχι συχνές	Σαρκοείδωση[1)], αγγειίτιδα
	Σπάνιες	Αναφυλαξία[1)]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Λιπίδια αυξημένα
	Συχνές	Υποκαλιαιμία, ουρικό οξύ αυξημένο, νάτριο αίματος μη φυσιολογικό,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		υπασβεστιαιμία, υπεργλυκαιμία, υπερφωσφαταιμία, αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Μεταβολή διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη), άγχος, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος*	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Παραισθησίες (συμπεριλαμβάνεται υπαισθησία), ημικρανία, συμπίεση νευρικής ρίζας
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο[1)], τρόμος, νευροπάθεια
	Σπάνιες	Σκλήρυνση κατά πλάκας, απομυελινωτικές διαταραχές (π.χ. οπτική νευρίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré)[1)]
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Οπτική διαταραχή, επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, οίδημα του οφθαλμού
	Όχι συχνές	Διπλωπία
Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου	Συχνές	Ίλιγγος
	Όχι συχνές	Κώφωση, εμβοές
Καρδιακές διαταραχές*	Συχνές	Ταχυκαρδία
	Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου[1)], αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
	Σπάνιες	Καρδιακή ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, έξαψη, αιμάτωμα
	Όχι συχνές	Ανεύρυσμα αορτής, απόφραξη αρτηρίας, θρομβοφλεβίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού	Συχνές	Άσθμα, δύσπνοια,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*		βήχας
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή[1)], διάμεση πνευμονοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, πλευριτική συλλογή[1)]
	Σπάνιες	Πνευμονική ίνωση[1)]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος
	Συχνές	Αιμορραγία γαστρεντερικού, δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, σύνδρομο ξηρότητας
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα, δυσφαγία, οίδημα προσώπου
	Σπάνιες	Διάτρηση του εντέρου[1)]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*	Πολύ συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
	Όχι συχνές	Χολοκυστίτιδα και χολολιθίαση, ηπατική στεάτωση, χολερυθρίνη αυξημένη
	Σπάνιες	Ηπατίτιδα επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β[1)], αυτοάνοση ηπατίτιδα[1)]
	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια[1)]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα (συμπεριλαμβάνεται αποφολιδωτικό εξάνθημα)
	Συχνές	Επιδείνωση ή πρόσφατη έναρξη της ψωρίασης (συμπεριλαμβάνεται φλυκταινώδης ψωρίαση παλαμών και πελμάτων)[1)], κνίδωση, μώλωπες (συμπεριλαμβάνεται πορφύρα), δερματίτιδα (συμπεριλαμβάνεται έκζεμα), ρήξη όνυχα, υπερίδρωση, αλωπεκία[1)], κνησμός
	Όχι συχνές	Νυκτερινή εφίδρωση, ουλή

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
	Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα[1)], Σύνδρομο Stevens-Johnson[1)], αγγειοοίδημα[1)], δερματική αγγειίτιδα[1)] λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος[1)]
	Μη γνωστές	Επιδείνωση των συμπτωμάτων δερματομυοσίτιδας[1)]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί (συμπεριλαμβάνεται κρεατινοφωσφωκινάση αίματος αυξημένη)
	Όχι συχνές	Ραβδομυόλυση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
	Σπάνιες	Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο[1)]
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία αιματουρία
	Όχι συχνές	Νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*	Πολύ συχνές	Αντίδραση της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβάνεται ερύθημα της θέσης ένεσης)
	Συχνές	Θωρακικό άλγος, οίδημα, πυρεξία[1)]
	Όχι συχνές	Φλεγμονή
Παρακλινικές εξετάσεις*	Συχνές	Διαταραχές της πηκτικότητας και αιμορραγικές (συμπεριλαμβάνεται χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος), θετικός έλεγχος αυτοαντισωμάτων (συμπεριλαμβάνεται αντίσωμα έναντι του DNA διπλής έλικας), γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη
	Μη γνωστές	Αυξημένο βάρος[2)]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Καθυστερημένη επούλωση

* περαιτέρω πληροφορίες βρίσκονται σε κάποια άλλα σημεία των παραγράφων 4.3, 4.4 και 4.8.
** συμπεριλαμβάνονται μελέτες επέκτασης με ανοικτή χορήγηση
[1)] συμπεριλαμβανομένων στοιχείων από αυθόρμητες αναφορές
[2)] Η μέση μεταβολή βάρους από την αρχική τιμή με το adalimumab κυμαινόταν από 0,3 kg έως 1,0 kg για τις ενδείξεις ενηλίκων σε σύγκριση με (μείον) -0,4 kg έως 0,4 kg με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια θεραπείας 4-6 μηνών. Αύξηση βάρους της τάξης των 5-6 kg παρατηρήθηκε επίσης και σε μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης, με μέση διάρκεια έκθεσης περίπου 1-2 ετών, χωρίς ομάδα ελέγχου, ιδίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης δεν είναι σαφής, ενδέχεται όμως να σχετίζεται με την αντιφλεγμονώδη δράση του adalimumab.

Ραγοειδίτιδα

Το προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς με ραγοειδίτιδα που έλαβαν θεραπεία με adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του adalimumab.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμές σε ενήλικες και παιδιά, το 12,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ερύθημα και /ή κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), συγκριτικά με το 7,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή φάρμακο μάρτυρα. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης γενικά δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Λοιμώξεις

Στις πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμές σε ενήλικες και παιδιά, το ποσοστό λοίμωξης ήταν 1,51 ανά έτος ασθενούς στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 1,46 ανά έτος ασθενούς σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν κυρίως ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπίτιδα. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab αφού υποχώρησε η λοίμωξη.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,04 ανά έτος ασθενούς σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 0,03 ανά έτος ασθενούς σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες και ανοιχτές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά με adalimumab, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων λοιμώξεων, οι οποίες εμφανίστηκαν σπάνια), οι οποίες περιλαμβάνουν αναφορές φυματίωσης (περιλαμβάνεται κεγχροειδής και εξωπνευμονική) και διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. διάχυτη ή εξωπνευμονική ιστοπλάσμωση, βλαστομυκητίαση, κοκκιδιοειδομυκητίαση, πνευμονοκύστη, καντιντίαση, ασπεργίλλωση και λιστερίωση). Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους οκτώ μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι πιθανό να συνδέεται με υποτροπή λανθάνουσας νόσου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια μελετών του adalimumab σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα) δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 249 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 655,6 έτη ασθενών. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες σε 192 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 498,1 έτη ασθενών κατά τη διάρκεια μελετών με το adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn. Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας δεν

παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 77 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 80,0 έτη ασθενών. Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες σε 60 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 58,4 έτη ασθενών.

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων τμημάτων πιλοτικών μελετών του adalimumab σε ενήλικες σε λιγότερο από 12 εβδομάδες διάρκεια σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και ραγοειδίτιδα, παρατηρήθηκαν κακοήθειες, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 6,8 (4,4, 10,5) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ 5 291 ασθενών που έλαβαν adalimumab έναντι 6,3 (3,4, 11,8) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ 3 444 ασθενών μαρτύρων (η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 4,0 μήνες για το adalimumab και 3,8 μήνες για τους ασθενείς μάρτυρες). Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος ήταν 8,8 (6,0, 13,0) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 3,2 (1,3, 7,6) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Από αυτούς τους καρκίνους του δέρματος, έχει παρατηρηθεί καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 2,7 (1,4, 5,4) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 0,7 (0,2, 2,7) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν τα ελεγχόμενα μέρη αυτών των μελετών και οι εν εξελίξει και ολοκληρωμένες ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μια μέση διάρκεια περίπου 3,3 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 6 427 ασθενών και πάνω από 26 439 έτη ασθενών θεραπείας, η παρατηρηθείσα συχνότητα κακοηθειών, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι περίπου 8,5 ανά 1 000 έτη ασθενών. Η παρατηρηθείσα συχνότητα των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 9,6 ανά 1 000 έτη ασθενών και η παρατηρηθείσα συχνότητα του λεμφώματος είναι περίπου 1,3 ανά 1 000 έτη ασθενών.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003 μέχρι το Δεκέμβριο του 2010, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφείσα αυθόρμητη συχνότητα των κακοηθειών είναι περίπου 2,7 ανά 1 000 έτη ασθενών θεραπείας. Η καταγραφείσα αυθόρμητη συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και τα λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,3 ανά 1 000 έτη ασθενών θεραπείας, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ Τ-κυττάρων μετά την κυκλοφορία έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού των ασθενών ελέγχθηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλές χρονικές στιγμές στις μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας I − V. Σε αυτές τις μελέτες, το 11,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και το 8,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο καθώς και φάρμακο μάρτυρα με αρνητικούς τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας παρουσίασαν θετικούς τίτλους κατά την εβδομάδα 24. Δύο από τους 3 441 ασθενείς που έλαβαν adalimumab σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξαν κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου τύπου συστηματικού ερυθηματώδους λύκου. Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε νεφρίτιδα του λύκου ή συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 4 και 104 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT ≥ 3 x ULN παρατηρήθηκαν στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 4 έως 17 ετών και ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα, ηλικίας 6 έως 17 ετών, αυξήσεις της ALT ≥ 3 x ULN παρατηρήθηκαν στο 6,1% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα. Οι περισσότερες αυξήσεις της ALT παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT ≥ 3 x ULN σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 2 έως < 4 ετών.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 4 και 52 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT ≥ 3 x ULN παρατηρήθηκαν στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Στην κλινική μελέτη Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με παιδιατρική νόσο του Crohn, η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια δύο δοσολογικών σχημάτων συντήρησης προσαρμοσμένων στο σωματικό βάρος που ακολούθησαν θεραπεία επαγωγής έως 52 εβδομάδες προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος, οι αυξήσεις της ALT ≥ 3 x ULN εμφανίστηκαν στο 2,6% (5/192) των ασθενών, 4 εκ των οποίων λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κατά την έναρξη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 24 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT ≥ 3 x ULN παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT ≥ 3 x ULN σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το adalimumab (αρχικές δόσεις 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενες από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 1), σε ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα για έως 80 εβδομάδες, με μια διάμεση έκθεση 166,5 ημερών και 105,0 ημερών με adalimumab και φάρμακο μάρτυρα, αντίστοιχα, αυξήσεις της ALT ≥ 3 x ULN παρατηρήθηκαν στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε όλες τις ενδείξεις σε κλινικές μελέτες οι ασθενείς με αυξημένη ALT ήταν ασυμπτωματικοί και στις περισσότερες περιπτώσεις οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υποχώρησαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας. Ωστόσο, υπήρξαν επίσης αναφορές μετά την κυκλοφορία ηπατικής ανεπάρκειας, καθώς και λιγότερο σοβαρών ηπατικών διαταραχών που μπορεί να προηγηθούν της ηπατικής ανεπάρκειας, όπως ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη

Σε μελέτες με ενήλικες με νόσο του Crohn, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κακοήθεια ή σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό adalimumab και αζαθειοπρίνης/6-μερκαπτοπουρίνης συγκριτικά με το adalimumab μόνο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που οδήγησε σε περιορισμό της δόσης. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που έχει αξιολογηθεί ήταν οι πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 10 mg/kg, το οποίο είναι περίπου 15 φορές μεγαλύτερο από τη συνιστώμενη δόση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α). Κωδικός ATC: L04AB04

Το Hulio είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu.

Μηχανισμός δράσης

Το adalimumab προσδένεται ειδικά στον TNF και εξουδετερώνει τη βιολογική λειτουργία του TNF παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή του με τους p55 και p75 υποδοχείς TNF στη επιφάνεια των κυττάρων.

Το adalimumab τροποποιεί επίσης τις βιολογικές ανταποκρίσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από τον TNF, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης που ευθύνονται για τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων (ELAM-1, VCAM-1 και ICAM-1 με ένα IC_{50} των 0,1-0,2 nM).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη θεραπεία με adalimumab, παρατηρήθηκε μια ταχεία μείωση των επιπέδων των δεικτών της οξείας φάσεως της φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR)) και των κυτοκινών του ορού (IL-6), συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα επίπεδα ορού των μέταλλο-πρωτεϊνασών της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP-1 και MMP-3) που προκαλούν ανακατασκευή του ιστού που ευθύνεται για την καταστροφή του χόνδρου μειώθηκαν επίσης μετά τη χορήγηση του adalimumab. Οι ασθενείς που έλαβαν το adalimumab παρουσίασαν συνήθως βελτίωση των αιματολογικών σημείων της χρόνιας φλεγμονής.

Επίσης, παρατηρήθηκε μία ταχεία μείωση των επιπέδων της CRP σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και διαπυητική ιδρωταδενίτιδα μετά τη θεραπεία με adalimumab. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των κυττάρων που εκφράζουν δείκτες φλεγμονής στο παχύ έντερο συμπεριλαμβανομένης σημαντικής μείωσης της έκφρασης του TNFα. Ενδοσκοπικές μελέτες του εντερικού βλεννογόνου έδειξαν στοιχεία επούλωσης του βλεννογόνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε πάνω από 3 000 ασθενείς σε όλες τις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές και καλώς ελεγχόμενες μελέτες. Μερικοί ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για περίοδο μέχρι 120 μηνών.

Η μελέτη RA I αξιολόγησε 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών, είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με χορήγηση μεθοτρεξάτης σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και

στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 10 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Δόσεις των 20, 40 ή 80 mg adalimumab ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη RA II αξιολόγησε 544 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών και είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Δόσεις των 20 ή 40 mg adalimumab χορηγήθηκαν με υποδόρια έγχυση ανά δεύτερη εβδομάδα με εικονικό φάρμακο στις ενδιάμεσες εβδομάδες ή κάθε εβδομάδα επί 26 εβδομάδες. Το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε κάθε εβδομάδα για την ίδια χρονική διάρκεια. Δε χορηγήθηκε κανένα άλλο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο.

Η μελέτη RA III αξιολόγησε 619 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών, και οι οποίοι είχαν μη αποτελεσματική ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg ή οι οποίοι είχαν δυσανεξία σε 10 mg μεθοτρεξάτης κάθε εβδομάδα. Υπήρχαν τρεις ομάδες σε αυτή τη μελέτη. Η πρώτη έλαβε ενέσεις εικονικού φαρμάκου ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η δεύτερη έλαβε 20 mg adalimumab ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η Τρίτη ομάδα έλαβε 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα με ενέσεις εικονικού φαρμάκου στις ενδιάμεσες εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση των πρώτων 52 εβδομάδων, 457 ασθενείς συμμετείχαν σε ανοιχτή μελέτη επέκτασης στην οποία 40 mg adalimumab/ methotrexate (MTX) χορηγήθηκαν κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι και 10 χρόνια.

Η μελέτη RA IV αξιολόγησε κυρίως την ασφάλεια σε 636 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ή παρέμειναν στην προϋπάρχουσα αντιρευματική θεραπεία τους με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία αυτή ήταν σταθερή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη και /ή άλατα χρυσού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg adalimumab ή εικονικό φάρμακο ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη RA V αξιολόγησε 799 ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη με μέτρια έως σοβαρή πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση διάρκεια θεραπείας λιγότερο από 9 μήνες). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού μεθοτρεξάτης με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, του adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως μονοθεραπεία και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία, όσον αφορά τη μείωση σημείων, συμπτωμάτων και τον βαθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα για 104 εβδομάδες. Μετά το πέρας των πρώτων 104 εβδομάδων, 497 ασθενείς συμμετείχαν σε μια ανοιχτή φάση επέκτασης στην οποία χορηγούνταν 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι και 10 χρόνια.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις μελέτες I, II και III της PA και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) 20 την εβδομάδα 24 ή 26. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA V ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση κατά ACR 50 την εβδομάδα 52. Οι μελέτες RA III και V είχαν ένα επιπρόσθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο κατά την εβδομάδα 52, την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (βάσει των ακτινολογικών ευρημάτων). Η μελέτη RA III είχε επίσης ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

ACR ανταπόκριση

Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν adalimumab και εμφάνισαν ανταποκρίσεις ACR 20, 50 και 70 ήταν σταθερό στις μελέτες RA I, II και III. Τα αποτελέσματα της δόσης των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα συνοψίζονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7: ACR ανταποκρίσεις σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	Μελέτη RA I[α]**		Μελέτη RA II[α]**		Μελέτη RA III[α]**	
	Εικονικό φάρμακο/ MTX[γ] n=60	Adalimumab[β]/ MTX[γ] n=63	Εικονικό φάρμακο n=110	Adalimumab[β] n=113	Εικονικό φάρμακο/ MTX[γ] n=200	Adalimumab[β]/ MTX[γ] n=207
ACR 20						
6 μήνες	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 μήνες	Δ/Ε	Δ/Ε	Δ/Ε	Δ/Ε	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 μήνες	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 μήνες	Δ/Ε	Δ/Ε	Δ/Ε	Δ/Ε	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 μήνες	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 μήνες	Δ/Ε	Δ/Ε	Δ/Ε	Δ/Ε	4,5%	23,2%

[α] Μελέτη RA I στις 24 εβδομάδες, μελέτη RA II στις 26 εβδομάδες και μελέτη RA III στις 24 και τις 52 εβδομάδες

[β] 40 mg adalimumab χορηγούμενα ανά δεύτερη εβδομάδα

[γ] MTX = μεθοτρεξάτη

**p < 0,01, adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

Στις μελέτες RA I-IV, όλα τα μεμονωμένα στοιχεία των ανταποκρίσεων σύμφωνα με το ACR (αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και του άλγους από τον γιατρό και τον ασθενή, τιμές δείκτη ανικανότητας (HAQ) και επίπεδα CRP (mg/dl)) βελτιώθηκαν στις 24 ή 26 εβδομάδες έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη RA III, οι βελτιώσεις αυτές διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA III, οι περισσότεροι ασθενείς που είχαν ACR ανταπόκριση διατήρησαν την ανταπόκριση όταν παρακολουθήθηκαν μέχρι και 10 χρόνια. Από τους 207 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, 114 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 5 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 86 ασθενείς (75,4%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 72 ασθενείς (63,2%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 41 ασθενείς (36%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70. Από τους 207 ασθενείς, 81 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 10 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 64 ασθενείς (79,0%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 56 ασθενείς (69,1%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 43 ασθενείς (53,1%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70.

Στη μελέτη RA IV, η ACR 20 ανταπόκριση των ασθενών που έλαβαν adalimumab μαζί με τη συνήθη θεραπεία, ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με τη συνήθη θεραπεία (p < 0,001).

Στις μελέτες RA I-IV, οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ACR 20 και 50 ανταποκρίσεις συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για μια περίοδο μιας έως δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη RA V σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη, η θεραπεία συνδυασμού με adalimumab και μεθοτρεξάτη οδήγησε σε γρηγορότερες και σημαντικά μεγαλύτερες ACR ανταποκρίσεις από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη την εβδομάδα 52 και οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν την εβδομάδα 104 (βλέπε πίνακα 8).

Πίνακας 8: ACR ανταποκρίσεις στη μελέτη RA V (ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/ MTX n=268	p-value[α]	p-value[β]	p-value[γ]
ACR 20						
Εβδομάδα 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Εβδομάδα 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Εβδομάδα 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Εβδομάδα 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Εβδομάδα 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Εβδομάδα 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

α. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab /μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.
β. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
γ. το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA V, τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR διατηρήθηκαν όταν παρακολουθήθηκαν για διάστημα έως 10 χρόνια. Από τους 542 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα, οι 170 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 10 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 154 ασθενείς (90,6%) είχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 20, 127 ασθενείς (74,7%) είχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 50, και 102 ασθενείς (60,0%) είχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 70.

Την εβδομάδα 52, το 42,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 (CRP) < 2,6) συγκριτικά με το 20,6% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία και το 23,4% των ασθενών που έλαβαν adalimumab σε μονοθεραπεία. Η θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης ήταν τόσο κλινικά όσο και στατιστικά ανώτερη από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη ($p < 0,001$) και τη μονοθεραπεία με adalimumab ($p < 0,001$) για την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ανταπόκριση για τις δύο μονοθεραπείες ήταν παρόμοια ($p = 0,447$). Από τους 342 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με adalimumab ή θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης που συμμετείχαν στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης, 171 ασθενείς συμπλήρωσαν 10 χρόνια θεραπείας με adalimumab. Μεταξύ αυτών, 109 άτομα (63,7%) έχουν αναφερθεί να βρίσκονται σε ύφεση στα 10 χρόνια.

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη RA III, όπου οι ασθενείς που λάμβαναν adalimumab είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσης διάρκειας περίπου 11 ετών, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) και των επιμέρους δεικτών του, της βαθμολογίας των διαβρώσεων και της βαθμολογίας της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Οι ασθενείς που λάμβαναν adalimumab/MTX έδειξαν σημαντικά μικρότερη ακτινολογική επιδείνωση από τους ασθενείς που λάμβαναν MTX ως μονοθεραπεία στους 6 και 12 μήνες (βλέπε πίνακα 9).

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA III, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης διατηρήθηκε για 8 και 10 χρόνια σε μια υποομάδα ασθενών. Στα 8 χρόνια, 81 από 207 ασθενείς οι

οποίοι αρχικά έλαβαν 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά. Από αυτούς, 48 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την αρχική βαθμολογία αναφοράς του τροποποιημένου Total Sharp Score (mTSS) της τάξεως του 0,5 ή λιγότερο. Στα 10 χρόνια, 79 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά. Μεταξύ αυτών, 40 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την αρχική βαθμολογία αναφοράς του τροποποιημένου Total Sharp Score (mTSS) της τάξεως του 0,5 ή λιγότερο.

Πίνακας 9: Μέσες ακτινολογικές αλλαγές μετά τους 12 μήνες στη μελέτη RA III

	Εικονικό φάρμακο/MTX[α]	Adalimumab/MTX 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Εικονικό φάρμακο/MTX-Adalimumab/MTX (95% διάστημα εμπιστοσύνης[β])	p-value
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[γ]
Βαθμολογία διαβρώσεων	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Βαθμολογία JSN[δ]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[α]μεθοτρεξάτη
[β]95% διάστημα εμπιστοσύνης για τις διαφορές στις βαθμολογίες μεταξύ μεθοτρεξάτης και adalimumab.
[γ]Βασίζεται σε ανάλυση κατά σειρά μεγέθους
[δ]Στένωση του μεσοάρθριου διαστήματος

Στη μελέτη RA V, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (βλέπε πίνακα 10).

Πίνακας 10: Μέσες ακτινολογικές αλλαγές την εβδομάδα 52 στη μελέτη RA V

	MTX n=257 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Adalimumab n=274 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Adalimumab/ MTX n=268 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value[α]	p-value[β]	p-value[γ]
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Βαθμολογία διαβρώσεων	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Βαθμολογία JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[α] το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab /μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.
[β] το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της θεραπείας συνδυασμού με adalimumab/μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test
[γ] το p-value προκύπτει από τη σύγκριση ανά ζεύγος της μονοθεραπείας με adalimumab και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test.

Μετά από 52 και 104 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (διαφορά από την αρχή της θεραπείας του τροποποιημένου Total Sharp Score ≤ 0,5) ήταν σημαντικά υψηλότερη στη θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης (63,8% και 61,2% αντιστοίχως)

συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (37,4% και 33,5% αντιστοίχως, $p < 0,001$) και με το adalimumab ως μονοθεραπεία (50,7%, $p < 0,002$ και 44,5%, $p < 0,001$ αντιστοίχως).

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA V, η μέση μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score από την αρχική τιμή έως το 10^{ο} έτος ήταν 10,8, 9,2 και 3,9 σε ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, μονοθεραπεία με adalimumab και θεραπεία συνδυασμού adalimumab /μεθοτρεξάτης, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ήταν 31,3%, 23,7% και 36,7%, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής και λειτουργικότητα

Η ποιότητα ζωής σχετικά με την κατάσταση της υγείας και τη λειτουργικότητα του ασθενούς αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το βαθμό ανικανότητας του Ερωτηματολογίου αξιολόγησης της υγείας (HAQ) στις τέσσερις πιλοτικές επαρκώς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες, και ήταν ένα προκαθορισμένο πρωτεύον καταληκτικό σημείο στην εβδομάδα 52 της μελέτης RA III. Όλες οι δόσεις /σχήματα του adalimumab στις τέσσερις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ από την αρχή της θεραπείας μέχρι τον μήνα 6 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη μελέτη RA III κατά την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα από το Short Form Health Survey (SF 36) για όλες τις δόσεις /σχήματα του adalimumab στις τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά, με στατιστικά σημαντικές περιληπτικές βαθμολογίες σωματικών παραμέτρων (PCS), όπως και με στατιστικά σημαντικές βαθμολογίες των παραμέτρων του πόνου και της ζωτικότητας για τη δόση των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα. Μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της κόπωσης, όπως μετράται από τη λειτουργική εκτίμηση της βαθμολογίας της θεραπείας χρόνιας νόσου (FACIT) παρατηρήθηκε και στις τρεις μελέτες όπου αξιολογήθηκε η παράμετρος αυτή (μελέτες RA I, III, IV).

Στη μελέτη RA III, οι περισσότεροι ασθενείς που πέτυχαν βελτίωση της λειτουργικότητας και συνέχισαν τη θεραπεία διατήρησαν τη βελτίωση έως και την εβδομάδα 520 (120 μήνες) ανοικτής θεραπείας. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετρήθηκε την εβδομάδα 156 (36 μήνες) και η βελτίωση διατηρήθηκε στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Στη μελέτη RA V, αποδείχθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στο δείκτη ανικανότητας του HAQ και τα αποτελέσματα της σωματικής παραμέτρου του SF 36 έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση ($p < 0,001$) για τη θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη σε μονοθεραπεία την εβδομάδα 52, η οποία διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 104. Μεταξύ των 250 ασθενών που ολοκλήρωσαν την ανοιχτή μελέτη επέκτασης, οι βελτιώσεις στη λειτουργικότητα διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων θεραπείας.

Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας (≥ 10% επιφάνειας σώματος(BSA) και PASI ≥ 12 ή ≥ 10) οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές μελέτες. Το 73% των ασθενών που συμμετείχε στις μελέτες ψωρίασης I και II είχε λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab μελετήθηκαν επίσης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας με ταυτόχρονη ψωρίαση παλαμών/πελμάτων οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (μελέτη ψωρίασης III).

Η μελέτη ψωρίασης I (REVEAL) αξιολόγησε 1 212 ασθενείς σε τρεις περιόδους θεραπείας. Στην περίοδο Α, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε μια αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον ανταπόκριση PASI 75 (βελτίωση βαθμολογίας PASI τουλάχιστον κατά 75% σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα) συμπεριλήφθηκαν στην περίοδο Β και έλαβαν ανοικτή θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι ασθενείς που διατήρησαν ανταπόκριση ≥ PASI 75 την εβδομάδα 33 και είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ενεργό θεραπεία την περίοδο Α, επανατυχαιοποιήθηκαν την περίοδο Γ, ώστε να

λάβουν είτε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα είτε εικονικό φάρμακο για 19 επιπλέον εβδομάδες. Συνολικά σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ο μέσος δείκτης PASI στα αρχικά επίπεδα ήταν 18,9 και τα αρχικά επίπεδα του δείκτη Physician Global Assessment (PGA) κυμάνθηκαν από «μέτρια» (53% των ασθενών που συμμετείχαν) έως «σοβαρή» (41%) έως «πολύ σοβαρή» (6%).

Η μελέτη ΙΙ της ψωρίασης (CHAMPION) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab έναντι της μεθοτρεξάτης και του εικονικού φαρμάκου σε 271 ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, μεθοτρεξάτη σε αρχική δόση 7,5 mg και ακολούθως η δόση αυξήθηκε μέχρι την εβδομάδα 12 στη μέγιστη δόση των 25 mg ή adalimumab σε αρχική δόση 80 mg ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) για 16 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία τα οποία συγκρίνουν το adalimumab και τη μεθοτρεξάτη για πάνω από 16 εβδομάδες θεραπείας. Στους ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη και πέτυχαν ανταπόκριση ≥ PASI 50 την εβδομάδα 8 και /ή 12 δεν έγιναν επιπρόσθετες αυξήσεις δόσης. Σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες, τα μέσα αρχικά επίπεδα ανταπόκρισης PASI ήταν 19,7 και τα αρχικά επίπεδα PGA κυμαίνονται από «ήπια» (< 1%) έως «μέτρια» (48%) έως «σοβαρή» (46%) έως «πολύ σοβαρή» (6%).

Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε όλες τις μελέτες ψωρίασης Φάσης 2 και Φάσης 3 κρίθηκαν κατάλληλοι για εισαγωγή σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης, όπου το adalimumab χορηγήθηκε για τουλάχιστον 108 επιπλέον εβδομάδες.

Στις μελέτες ψωρίασης Ι και ΙΙ, ένα πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 από τα αρχικά επίπεδα μέχρι την εβδομάδα 16 (βλέπε πίνακες 11 και 12).

Πίνακας 11: Μελέτη ψωρίασης Ι (REVEAL) - αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=814 n (%)**
≥ PASI 75[α]	26 (6,5)	578 (70,9)[β]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[β]
PGA: Καθαρό/ελάχιστο	17 (4,3)	506 (62,2)[β]
[α] Το ποσοστό ασθενών οι οποίοι πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 υπολογίστηκε ως ποσοστό προσαρμοσμένο ανάλογα με το κέντρο [β] p < 0,001, adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου		

Πίνακας 12: Μελέτη ψωρίασης ΙΙ (CHAMPION) - αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[α, β]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16.7)[γ, δ]
PGA: Καθαρό/ελάχιστο	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[α, β]
[α] p < 0,001 adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου [β] p < 0,001 adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου [γ] p < 0,01 adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου [δ] p < 0,05 adalimumab έναντι μεθοτρεξάτης			

Στη μελέτη ψωρίασης Ι, το 28% των ασθενών που είχαν ανταπόκριση PASI 75 και επανατυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 33 σε σχέση με το 5% των ασθενών οι

οποίοι συνέχισαν με adalimumab, p < 0,001, εμφάνισαν «απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης» (δείκτης PASI μετά την εβδομάδα 33 και κατά τη διάρκεια ή πριν την εβδομάδα 52 που οδήγησε σε ανταπόκριση < PASI 50 σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα με ελάχιστη αύξηση 6 βαθμών στο δείκτη PASI σε σχέση με την εβδομάδα 33). Από τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης μετά την επανατυχαιοποίηση σε εικονικό φάρμακο και οι οποίοι τότε εντάχθηκαν στην ανοιχτή φάση της μελέτης επέκτασης, το 38% (25/66) και το 55% (36/66) επανέκτησαν ανταπόκριση PASI 75 μετά από 12 και 24 εβδομάδες επαναχορήγησης, αντίστοιχα.

Συνολικά 233 ασθενείς που είχαν ανταπόκριση PASI 75 την εβδομάδα 16 και την εβδομάδα 33 έλαβαν συνεχή θεραπεία με adalimumab επί 52 εβδομάδες στη μελέτη ψωρίασης I, και συνέχισαν το adalimumab στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης. Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά PASI 75 και PGA καθαρό ή ελάχιστο σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 74,7% και 59,0% αντίστοιχα μετά από επιπλέον 108 εβδομάδες ανοικτής θεραπείας (συνολικά 160 εβδομάδες). Σε μια ανάλυση όπου όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή έλλειψης αποτελεσματικότητας ή όπου αυξήθηκε η δόση, θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι, τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά PASI 75 και PGA καθαρό ή ελάχιστο σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 69,6% και 55,7%, αντίστοιχα, μετά από επιπλέον 108 εβδομάδες ανοικτής θεραπείας (συνολικά 160 εβδομάδες).

Συνολικά 347 ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση συμμετείχαν σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης με σκοπό την αξιολόγηση της απόσυρσης και της επαναθεραπείας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης, τα συμπτώματα της ψωρίασης επέστρεψαν με την πάροδο του χρόνου με μέσο χρόνο υποτροπής περίπου 5 μήνες (μείωση του PGA σε «μέτρια» ή χειρότερη νόσο). Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν παρουσίασε υποτροπή (rebound) κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης. Ένα σύνολο 76,5% (218/285) των ασθενών οι οποίοι εισήλθαν στην περίοδο επαναθεραπείας είχε μια ανταπόκριση του PGA «καθαρή» ή «ελάχιστη» μετά από 16 εβδομάδες επαναθεραπείας, ανεξάρτητα από το εάν υποτροπίασαν κατά την απόσυρση (69,1% [123/178] και 88,8% [95/107] ήταν ασθενείς που υποτροπίασαν και που δεν υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης, αντίστοιχα). Ένα παρόμοιο προφίλ ασφάλειας παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια επαναθεραπείας όπως πριν την απόσυρση.

Σημαντικές βελτιώσεις στην εβδομάδα 16 από τα αρχικά επίπεδα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (Μελέτες I και II) και τη μεθοτρεξάτη (μελέτη II) επιτεύχθηκαν στο DLQI (Dermatology Life Quality Index). Στη μελέτη I, οι βελτιώσεις στις σωματικές και ψυχολογικές παραμέτρους του SF-36 ήταν επίσης σημαντικές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης, για τους ασθενείς στους οποίους η δόση διαμορφώθηκε από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε 40 mg κάθε εβδομάδα εξαιτίας της ανταπόκρισης PASI κάτω από 50%, 26,4% (93/349) και 37,8% (132/349) των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 την εβδομάδα 12 και 24, αντίστοιχα.

Η μελέτη ψωρίασης III (REACH) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε 72 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας και ψωρίαση παλαμών και/ή πελμάτων. Οι ασθενείς έλαβαν μια αρχική δόση 80 mg adalimumab ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) ή εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες. Την εβδομάδα 16, ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν adalimumab πέτυχε «εξάλειψη των βλαβών» ή «σχεδόν εξάλειψη των βλαβών» κατά PGA στις παλάμες και/ή στα πέλματα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (30,6% έναντι 4,3%, αντίστοιχα [P = 0,014]).

Η μελέτη ψωρίασης IV συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε 217 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωριασική ονυχία. Οι ασθενείς έλαβαν μία αρχική δόση 80 mg adalimumab ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) ή εικονικό φάρμακο για 26 εβδομάδες, ακολουθούμενο από μια ανοιχτή θεραπεία με adalimumab για επιπλέον 26 εβδομάδες. Οι αξιολογήσεις της ψωριασικής ονυχίας περιλάμβαναν τον Τροποποιημένο δείκτη σοβαρότητας της ψωριασικής ονυχίας (mNAPSI), τη Συνολική εκτίμηση του γιατρού για την ψωριασική ονυχία (PGA-F) και τον Δείκτη σοβαρότητας της ψωριασικής ονυχίας (NAPSI) (βλέπε πίνακα 13). Το adalimumab

κατέδειξε όφελος της θεραπείας σε ασθενείς με ψωριασική ονυχία με διαφορετικές εκτάσεις δερματικών βλαβών (BSA ≥ 10% (60% των ασθενών) και BSA < 10% και ≥ 5% (40% των ασθενών)).

Πίνακας 13: Μελέτη ψωρίασης IV - Αποτελεσματικότητα στις 16, 26 και 52 εβδομάδες

Καταληκτικό σημείο	Εβδομάδα 16 Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο		Εβδομάδα 26 Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο		Εβδομάδα 52 Ανοιχτή
	Εικονικό φάρμακο N=108	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=109	Εικονικό φάρμακο N=108	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=109	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[α]	3,4	46,6[α]	65,0
PGA-F καθαρό/ελάχιστο και βελτίωση ≥ 2 βαθμούς (%)	2,9	29,7[α]	6,9	48,9[α]	61,3
Ποσοστιαία μεταβολή του δείκτη NAPSI για όλο το νύχι (%)	-7,8	-44,2[α]	-11,5	-56,2[α]	-72,2
[α] p < 0,001 adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου					

Οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab έδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις την εβδομάδα 26 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στην DLQI.

Νόσος του Crohn σε Ενήλικες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πάνω από 1 500 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn (Δείκτης ενεργότητας της νόσου του Crohn (CDAI) ≥ 220 και ≤ 450) σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Συγχορήγηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπηκαν και το 80% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από τα παραπάνω φαρμακευτικά προϊόντα..

Η επαγωγή της κλινικής ύφεσης (οριζόμενη με CDAI < 150) αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες, τη μελέτη CD I (CLASSIC I) και τη μελέτη CD II (GAIN). Στην μελέτη CD I, 299 ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά TNF-ανταγωνιστής τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις θεραπευτικές ομάδες: εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2. Στην μελέτη CD II, 325 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν ή εμφάνισαν δυσανεξία στο infliximab τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2. Οι ασθενείς που δεν είχαν πρωτογενή κλινική ανταπόκριση αποκλείστηκαν από τη μελέτη και επομένως αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω.

Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε στη μελέτη CD III (CHARM). Στη μελέτη CD III, 854 ασθενείς έλαβαν σε ανοιχτή χορήγηση 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 4 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, είτε σε 40 mg κάθε εβδομάδα, είτε σε εικονικό φάρμακο με συνολική διάρκεια μελέτης 56 εβδομάδων. Οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση (μείωση CDAI ≥ 70) την εβδομάδα 4 κατηγοριοποιήθηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά από αυτούς οι οποίοι δεν είχαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4. Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών επιτράπηκε μετά την εβδομάδα 8.
Η επαγωγή της ύφεσης στη μελέτη CD I και την μελέτη CD II, καθώς και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον πίνακα 14.

Πίνακας 14: Έναρξη κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης (ποσοστό ασθενών)

	Μελέτη CD I: Ασθενείς στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί infliximab			**Μελέτη CD II: Ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί infliximab**	
	Εικονικό φάρμακο N = 74	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Εικονικό φάρμακο N = 166**	**Adalimumab 160/80 mg N = 159**
Εβδομάδα 4					
Κλινική ύφεση	12%	24%	36%*	7%	21%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Όλες οι τιμές p είναι συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης παρατηρήθηκαν για τα 160/80 mg και 80/40 mg αρχικά σχήματα την εβδομάδα 8 και παρατηρήθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που έλαβε 160/80 mg.

Στην μελέτη CD III, την εβδομάδα 4 το 58% (499/854) των ασθενών είχαν κλινική ανταπόκριση και αξιολογήθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4, το 48% είχαν λάβει στο παρελθόν άλλον TNF-ανταγωνιστή. Η διατήρηση της ύφεσης και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον πίνακα 15. Τα ποσοστά της κλινικής ύφεσης παρέμειναν σχετικά σταθερά ανεξαρτήτως προηγούμενης έκθεσης σε TNF-ανταγωνιστές.

Νοσηλείες και χειρουργικές επεμβάσεις σχετιζόμενες με τη νόσο ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένες με το adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 56.

Πίνακας 15: Διατήρηση κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης (ποσοστό ασθενών)

	Εικονικό φάρμακο	**40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα**	**40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα**
Εβδομάδα 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Κλινική ύφεση	17%	40%*	47%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	27%	52%*	52%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για > = 90 ημέρες[α]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Εβδομάδα 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Κλινική ύφεση	12%	36%*	41%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	17%	41%*	48%*
Ασθενείς σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για > = 90 ημέρες[α]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

** $p < 0,02$ για συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

[α] Από αυτούς οι οποίοι λάμβαναν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της μελέτης

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 4, το 43% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης adalimumab ανταποκρίθηκαν μέχρι την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το 30%

που έλαβαν δόση συντήρησης με εικονικό φάρμακο. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μερικοί ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4, ωφελούνται από τη συνέχιση της θεραπείας συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η θεραπεία που συνεχίστηκε μετά τις 12 εβδομάδες δεν οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες ανταποκρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

117/276 ασθενείς από τη μελέτη CD I και 272/777 ασθενείς από τις μελέτες CD II και III παρακολουθήθηκαν για τουλάχιστον 3 χρόνια της ανοικτής θεραπείας με adalimumab. 88 και 189 ασθενείς αντίστοιχα, συνέχισαν να είναι σε κλινική ύφεση. Κλινική ανταπόκριση (CR-100) διατηρήθηκε σε 102 και 233 ασθενείς, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής

Στις μελέτες CD I και CD II, επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του ειδικού ερωτηματολογίου για τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (IBDQ) την εβδομάδα 4 σε ασθενείς τυχαιοποιημένους σε adalimumab 80/40 mg και 160/80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και επίσης παρατηρήθηκε τις εβδομάδες 26 και 56 στη μελέτη CD III μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ραγοειδίτιδα ενηλίκων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με μη λοιμώδη ενδιάμεση, οπίσθια, και πανραγοειδίτιδα, με εξαίρεση τους ασθενείς με μεμονωμένη πρόσθια ραγοειδίτιδα, σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (UV I και II). Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Επιτρέπονταν ταυτόχρονες σταθερές δόσεις ενός μη βιολογικού ανοσοκατασταλτικού.

Η μελέτη UV I αξιολόγησε 217 ασθενείς με ενεργό ραγοειδίτιδα παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (από στόματος πρεδνιζόνη σε δόση 10 έως 60 mg/ημέρα). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για 2 εβδομάδες τυποποιημένη δόση πρεδνιζόνης 60 mg/ημέρα κατά την έναρξη της μελέτης ακολουθούμενη από ένα υποχρεωτικό πρόγραμμα σταδιακής μείωσης, με πλήρη διακοπή των κορτικοστεροειδών μέχρι την εβδομάδα 15.

Η μελέτη UV II αξιολόγησε 226 ασθενείς με ανενεργό ραγοειδίτιδα που απαιτούν χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή (10-35 mg/ημέρα από στόματος πρεδνιζόνη) κατά την έναρξη για τον έλεγχο της νόσου τους. Οι ασθενείς στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ένα υποχρεωτικό πρόγραμμα σταδιακής μείωσης, με πλήρη διακοπή των κορτικοστεροειδών μέχρι την εβδομάδα 19.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν ο «χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας». Η αποτυχία της θεραπείας ορίσθηκε από το αποτέλεσμα πολλών συνιστωσών που βασίζεται στις φλεγμονώδεις χοριοαμφιβληστροειδικές και/ή φλεγμονώδεις αγγειακές βλάβες του αμφιβληστροειδούς, στη βαθμολογία κυττάρων στον πρόσθιο θάλαμο (AC), στη θόλωση του υαλοειδούς σώματος (VH) και την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA).

Οι ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν τις Μελέτες UV I και UV II ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μια μη ελεγχόμενη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης με αρχικά σχεδιασμένη διάρκεια 78 εβδομάδων. Στους ασθενείς επιτράπηκε να συνεχίσουν τη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης πέραν της εβδομάδας 78 έως ότου είχαν πρόσβαση στο adalimumab.

Κλινική ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα και από τις δύο μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου αποτυχίας της θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε πίνακα 16). Και οι δύο μελέτες έδειξαν μια πρώιμη και παρατεταμένη επίδραση του adalimumab επί του ποσοστού αποτυχίας της θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλέπε σχήμα 1).

Πίνακας 16: Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στις μελέτες UV I και UV II

Ανάλυση Θεραπεία	N	Αποτυχία N (%)	Διάμεσος χρόνος αποτυχίας (μήνες)	HR[α]	CI 95% για HR[α]	Τιμή *P*[β]
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας την ή μετά την εβδομάδα 6 στη μελέτη UV I						
Κύρια ανάλυση (ITT)						
Εικονικό φάρμακο	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας την ή μετά την εβδομάδα 2 στη μελέτη UV II						
Κύρια ανάλυση (ITT)						
Εικονικό φάρμακο	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[γ]	0,57	0,39, 0,84	0,004

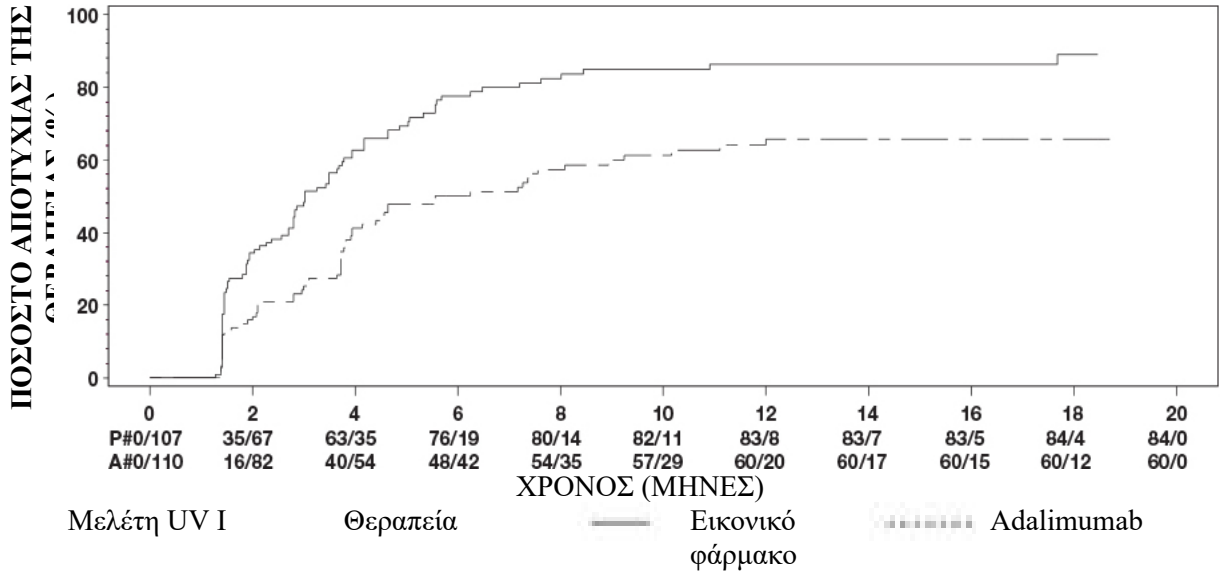
Σημείωση: Η αποτυχία της θεραπείας την ή μετά την εβδομάδα 6 (μελέτη UV I), ή την ή μετά την εβδομάδα 2 (μελέτη UV II), μετρήθηκε ως συμβάν. Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία για λόγους άλλους εκτός από την αποτυχία της θεραπείας, δεν υπολογίστηκαν κατά το χρόνο που εγκατέλειψαν τη μελέτη.

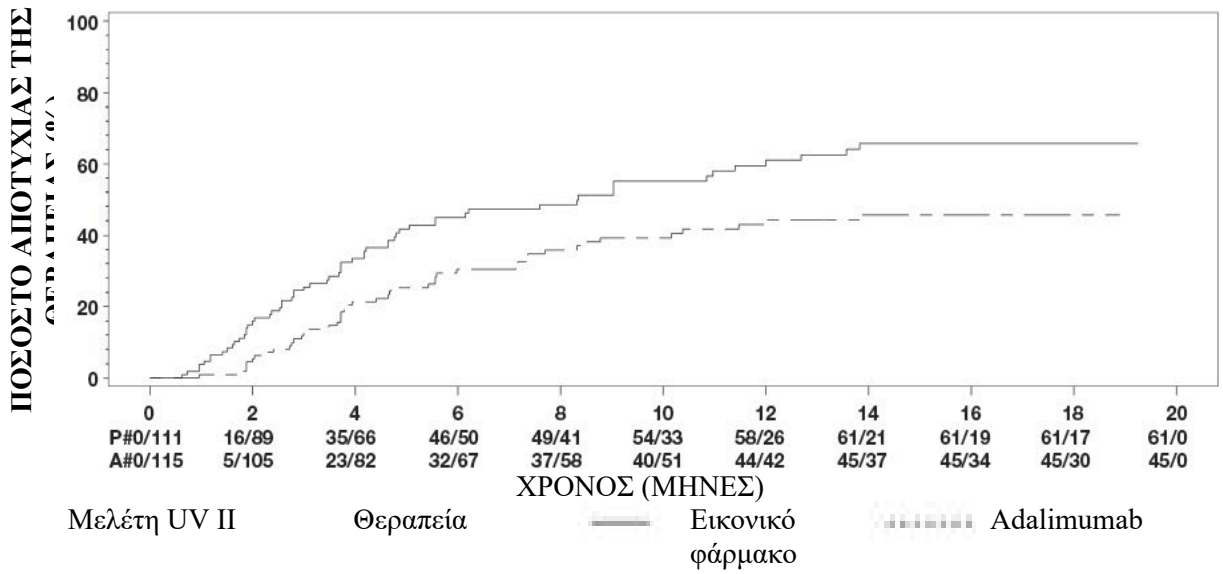
[a] HR του adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου από αναλογική παλινδρόμηση κινδύνου με τη θεραπεία ως παράγοντα.

[b] αμφίπλευρη τιμή *P* από τη δοκιμασία log rank.

[c] NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που διέτρεχαν κίνδυνο είχαν ένα συμβάν.

Σχήμα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 6 (μελέτη UV I) ή την εβδομάδα 2 (μελέτη UV II)





Σημείωση: P# = Εικονικό φάρμακο (αριθμός συμβάντων/αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο), A# = Adalimumab (αριθμός συμβάντων/αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο).

Στη μελέτη UV I παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ του adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου για κάθε συνιστώσα ορισμού της αποτυχίας της θεραπείας. Στη μελέτη UV II, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο για την οπτική οξύτητα, αλλά οι άλλες συνιστώσες ήταν αριθμητικά υπέρ του adalimumab.

Από τους 424 ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στις μη ελεγχόμενες μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης UV I και UV II, 60 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως ακατάλληλοι (π.χ. λόγω αποκλίσεων ή λόγω δευτερογενών επιπλοκών διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, εξαιτίας χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη ή εκτομής υαλώδους σώματος) και αποκλείστηκαν από την πρωτογενή ανάλυση της αποτελεσματικότητας. Από τους 364 εναπομείναντες ασθενείς, 269 αξιολογήσιμοι ασθενείς (74%) έφτασαν στις 78 εβδομάδες θεραπείας ανοιχτής φάσης με adalimumab. Βάσει της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων, 216 (80,3%) ήταν σε ύφεση (μη ενεργές φλεγμονώδεις βλάβες, βαθμολόγηση κυττάρων AC ≤ 0,5+, βαθμολόγηση VH ≤ 0,5+) με ταυτόχρονη χορήγηση δόσης στεροειδούς ≤ 7,5 mg ημερησίως, και 178 (66,2%) ήταν σε ύφεση χωρίς στεροειδή. Η BCVA είτε βελτιώθηκε είτε διατηρήθηκε (< αλλοίωση 5 γραμμάτων) στο 88,6% των οφθαλμών την εβδομάδα 78. Τα δεδομένα πέραν της εβδομάδας 78 γενικώς συμβάδιζαν με αυτά τα αποτελέσματα αλλά ο αριθμός των εντεταγμένων ασθενών μειώθηκε ύστερα από αυτό το χρονικό διάστημα. Συνολικά, μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν την μελέτη, το 18% διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και το 8% εξαιτίας ανεπαρκούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με adalimumab.

Ποιότητα ζωής

Οι παράμετροι αυτοαξιολόγησης των ασθενών σχετικά με τη λειτουργία της όρασης μετρήθηκαν και στις δύο κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας το NEI VFQ-25. Το Adalimumab υπερίσχυσε αριθμητικά στην πλειονότητα των επιμέρους βαθμολογιών με στατιστικά σημαντικές μέσες διαφορές για τη γενική όραση, το οφθαλμικό άλγος, την κοντινή όραση, την ψυχική υγεία και τη συνολική βαθμολογία στη μελέτη UV I, και για τη γενική όραση και την ψυχική υγεία στη μελέτη UV II. Το adalimumab δεν υπερίσχυσε αριθμητικά στις επιδράσεις που σχετίζονταν με την όραση για την αντίληψη των χρωμάτων στη μελέτη UV I και για την αντίληψη των χρωμάτων, την περιφερική όραση και την κοντινή όραση στη μελέτη UV II.

Ανοσογονικότητα

Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του adalimumab συνδέεται με αυξημένη κάθαρση και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab. Δεν υπάρχει εμφανής συσχετισμός μεταξύ της παρουσίας των αντισωμάτων έναντι του adalimumab και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επειδή οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες ανά προϊόν, η σύγκριση του ποσοστού αντισωμάτων έναντι εκείνων σε άλλα προϊόντα δεν είναι κατάλληλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (JIA)

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (pJIA)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε δύο μελέτες (pJIA I και II) σε παιδιά με ενεργό πολυαρθρική ή πολυαρθρικής μορφής νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα οποία είχαν μια ποικιλία τύπων εμφάνισης νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (JIA) (πιο συχνά πολυαρθρίτιδα με αρνητικό ή θετικό ρευματοειδή παράγοντα και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα).

pJIA I

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 171 παιδιά (4-17 ετών) με πολυαρθρική JIA. Στην αρχική φάση ανοικτής επέκτασης (OL LI) οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, θεραπεία με MTX (μεθοτρεξάτη) ή θεραπεία χωρίς MTX. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος χωρίς MTX είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν MTX είτε είχαν αποσυρθεί από τη MTX τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από τη μελέτη χορήγησης adalimumab . Οι ασθενείς παρέμειναν σε σταθερές δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και/ή πρεδνιζόνης (≤ 0,2 mg/kg /ημέρα ή 10 mg/ημέρα κατ' ανώτατο όριο). Στη φάση OL LI όλοι οι ασθενείς έλαβαν 24 mg/m^2 μέχρι μέγιστης δόσης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για 16 εβδομάδες. Η κατανομή των ασθενών ανά ηλικία και ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση που έλαβαν κατά τη φάση OL LI παρουσιάζεται στον πίνακα 17.

Πίνακας 17: Κατανομή ασθενών ανά ηλικία και δόση adalimumab που έλαβαν κατά τη διάρκεια της φάσης OL-LI

Ηλικιακή ομάδα	**Αριθμός ασθενών κατά την έναρξη n (%)**	**Ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση**
4 έως 7 έτη	31 (18,1)	10, 20 και 25 mg
8 έως 12 έτη	71 (41,5)	20, 25 και 40 mg
13 έως 17 έτη	69 (40,4)	25, 40 και 40 mg

Οι ασθενείς που κατέδειξαν μια ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 30 την εβδομάδα 16 ήταν επιλέξιμοι προς τυχαιοποίηση στη διπλά τυφλή (DB) φάση και έλαβαν είτε adalimumab 24 mg/m^2 μέχρι μέγιστης δόσης 40 mg ή εικονικό φαρμάκου κάθε δεύτερη εβδομάδα για επιπλέον 32 εβδομάδες ή μέχρι την έξαρση της νόσου. Τα κριτήρια έξαρσης της νόσου ορίστηκαν ως επιδείνωση ≥ 30% από την έναρξη σε ≥ 3 από 6 βασικά κριτήρια κατά Pediatric ACR, ≥ 2 ενεργές αρθρώσεις και βελτίωση > 30% σε όχι περισσότερα του 1 από τα 6 κριτήρια. Μετά από 32 εβδομάδες ή στην έξαρση της νόσου, οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να εισαχθούν στην ανοικτή φάση επέκτασης.

Πίνακας 18: Ανταποκρίσεις κατά Ped ACR 30 στη μελέτη JIA

Σκέλος	**MTX**		**Χωρίς MTX**	
Φάση				
OL-LI 16 εβδομάδες				
Ανταπόκριση κατά Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Εκβάσεις αποτελεσματικότητας				
Διπλά τυφλή 32 εβδομάδες	Adalimumab/MTX (N = 38)	Εικονικό φάρμακο/MTX (N = 37)	**Adalimumab (N = 30)**	**Εικονικό φάρμακο (N = 28)**
Εξάρσεις της νόσου στο τέλος των 32 εβδομάδων[α] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[β]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[γ]
Μέσος χρόνος ως την έξαρση της νόσου	> 32 εβδομάδες	20 εβδομάδες	> 32 εβδομάδες	14 εβδομάδες

[α] Ανταποκρίσεις κατά Ped ACR 30/50/70 την εβδομάδα 48 σημαντικά μεγαλύτερες από εκείνες των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο
[β] p = 0,015
[γ] p = 0,031

Μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 16 (n=144), οι ανταποκρίσεις κατά Pediatric ACR 30/50/70/90 διατηρήθηκαν μέχρι και έξι χρόνια στη φάση OLE σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Συνολικά 19 άτομα έλαβαν θεραπεία 6 ετών ή περισσότερο, 11 εκ των οποίων από την ηλικιακή ομάδα αναφοράς 4 έως 12 ετών και 8 από την ηλικιακή ομάδα αναφοράς 13 έως 17 ετών.

Οι ανταποκρίσεις στο σύνολό τους ήταν γενικά καλύτερες και λιγότεροι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα όταν έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab και μεθοτρεξάτης συγκριτικά με το adalimumab σε μονοθεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα αυτά, το adalimumab συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με MTX και για χρήση ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους η χρήση της MTX κρίνεται ακατάλληλη (βλέπε παράγραφο 4.2).

pJIA II

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε 32 παιδιά (ηλικίας 2 - < 4 ετών ή 4 ετών και άνω με βάρος < 15 kg) με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 24 mg/m^2 επιφάνειας σώματος (BSA, body surface area) με μέγιστη δόση τα 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ως μία δόση χορηγούμενη με υποδόρια έγχυση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα περισσότερα άτομα έλαβαν ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη (MTX), ενώ λιγότερα ανέφεραν χρήση κορτικοστεροειδών ή ΜΣΑΦ.

Την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 24, η ανταπόκριση κατά PedACR30 ήταν 93,5% και 90,0%, αντίστοιχα, με τη χρήση της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων. Τα ποσοστά των ασθενών με PedACR50/70/90 την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 24 ήταν 90,3% / 61,3% / 38,7% και 83,3% / 73,3% / 36,7%, αντίστοιχα. Μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν (PedACR30) την εβδομάδα 24 (n=27 από 30 ασθενείς), οι ανταποκρίσεις κατά Pediatric ACR30 διατηρήθηκαν για διάστημα έως 60 εβδομάδων στη φάση OLE σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab καθ' όλη τη χρονική αυτή περίοδο. Συνολικά, 20 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 60 εβδομάδες ή περισσότερο.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε 46 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών) με μέτρια αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε adalimumab 24 mg/m^2 επιφάνειας σώματος (BSA), με μέγιστη δόση τα 40 mg, ή εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια περίοδο ανοιχτής θεραπείας (OL, open-label), κατά την οποία οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 24 mg/m^2 επιφάνειας σώματος, με μέγιστη δόση τα 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, χορηγούμενο μέσω υποδόριας έγχυσης, για 192 επιπλέον εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 12 στον αριθμό των ενεργών αρθρώσεων με αρθρίτιδα (οίδημα που δεν οφείλεται σε δυσμορφία ή αρθρώσεις με απώλεια κίνησης και πόνο και/ή ευαισθησία), η οποία επιτεύχθηκε με μέση ποσοστιαία μείωση -62,6% (διάμεση ποσοστιαία μεταβολή -88,9%) στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε adalimumab σε σύγκριση με -11,6% (διάμεση ποσοστιαία μεταβολή -50,0%) στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων με αρθρίτιδα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοιχτής θεραπείας έως την εβδομάδα 156 για τους 26 από τους 31 (84%) ασθενείς της ομάδας του adalimumab που παρέμειναν στη μελέτη. Αν και δεν είναι στατιστικά σημαντικό, η πλειονότητα των ασθενών παρουσίασε βελτίωση της κλινικής τους εικόνας σε δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως ο αριθμός των θέσεων με ενθεσίτιδα, ο αριθμός των επώδυνων αρθρώσεων (TJC), ο αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων (SJC), η ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 50 και η ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 70.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη σε 114 παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας άνω των 4 ετών, με σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας (όπως ορίζεται από τη Γενική αξιολόγηση από τον ιατρό (PGA) ≥ 4 ή > 20% BSA ή > 10% BSA με πολύ παχιές βλάβες ή τον Δείκτη έκτασης και βαρύτητας ψωρίασης (PASI) ≥ 20 ή ≥ 10 με κλινικά συναφή προσβολή του προσώπου, της γεννητικής χώρας ή των παλαμών/πελμάτων), οι οποίοι δεν ελέγχονταν επαρκώς με τοπική θεραπεία και ηλιοθεραπεία ή φωτοθεραπεία.

Οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (έως 40 mg), 0,4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (έως 20 mg) ή μεθοτρεξάτη 0,1-0,4 mg/kg την εβδομάδα (έως 25 mg). Την εβδομάδα 16, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 0,8 mg/kg εμφάνισαν ανταπόκριση (π.χ. PASI 75) σε σχέση με εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν σε 0,4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε MTX.

Πίνακας 19: Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας, αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	MTX[α] N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=38
PASI 75[β]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Καθαρό /ελάχιστο[γ]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[α] MTX = μεθοτρεξάτη [β] P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg έναντι MTX [γ] P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg έναντι MTX		

Οι ασθενείς που πέτυχαν PASI 75 και PGA καθαρό ή ελάχιστο αποσύρθηκαν από τη θεραπεία για έως και 36 εβδομάδες και παρακολουθήθηκαν για απώλεια του ελέγχου της νόσου (δηλαδή επιδείνωση του PGA κατά 2 βαθμούς τουλάχιστον). Οι ασθενείς στη συνέχεια έλαβαν και πάλι αγωγή με adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 16 επιπλέον εβδομάδες και τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της επαναθεραπείας ήταν παρόμοια με αυτά της

προηγούμενης διπλά τυφλής περιόδου: ανταπόκριση PASI 75 78,9% (15 από τους 19 ασθενείς) και PGA καθαρό ή ελάχιστο 52,6% (10 από τους 19 ασθενείς).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοιχτής επισήμανσης της μελέτης, διατηρήθηκε η ανταπόκριση PASI 75 και το PGA καθαρό ή ελάχιστο για έως και 52 επιπλέον εβδομάδες χωρίς νέα δεδομένα ασφάλειας.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας επαγωγής και συντήρησης με δόσεις ανάλογα με το σωματικό βάρος (< 40 kg ή ≥ 40 kg) σε 192 παιδιατρικούς ασθενείς μεταξύ 6 και 17 (συμπεριλαμβανομένου) ετών, με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn (CD), που ορίζεται ως βαθμολογία Δείκτη ενεργότητας της παιδιατρικής νόσου του Crohn (PCDAI) > 30. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν αποτύχει στη συμβατική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένου ενός κορτικοστεροειδούς και/ή ενός ανοσοτροποποιητικού) για CD. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να είχαν προηγουμένως χάσει την ανταπόκριση ή να είχαν δυσανεξία στο infliximab.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία ανοιχτής χορήγησης σε δόση με βάση το σωματικό βάρος τους στην έναρξη: 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 για ασθενείς ≥ 40 kg, και 80 mg και 40 mg, αντίστοιχα, για ασθενείς < 40 kg.

Την εβδομάδα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 με βάση το σωματικό τους βάρος εκείνη τη στιγμή είτε στη Χαμηλή δόση είτε στην Τυπική δόση θεραπείας συντήρησης όπως φαίνεται στον πίνακα 20.

Πίνακας 20: Σχήμα συντήρησης

Βάρος ασθενούς	**Χαμηλή δόση**	**Τυπική δόση**
< 40 kg	10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Αποτελεσματικότητα

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η κλινική ύφεση την εβδομάδα 26, όπως ορίζεται ως PCDAI ≤ 10.

Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης (που ορίζονται ως μείωση του PCDAI κατά τουλάχιστον 15 βαθμούς από την τιμή έναρξης) παρουσιάζονται στον πίνακα 21. Τα ποσοστά διακοπής των κορτικοστεροειδών ή των ανοσοτροποποιητικών παρουσιάζονται στον πίνακα 22.

Πίνακας 21: Μελέτη παιδιατρικής CD - PCDAI κλινική ύφεση και κλινική ανταπόκριση

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 93	**Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 95**	**Τιμή P***
Εβδομάδα 26			
Κλινική ύφεση	38,7%	28,4%	0,075
Κλινική ανταπόκριση	59,1%	48,4%	0,073
Εβδομάδα 52			
Κλινική ύφεση	33,3%	23,2%	0,100
Κλινική ανταπόκριση	41,9%	28,4%	0,038
* τιμή p για την σύγκριση της τυπικής δόσης έναντι της χαμηλής δόσης.			

Πίνακας 22: Μελέτη Παιδιατρικής CD - Διακοπή κορτικοστεροειδών ή ανοσοτροποποιητικών και σύγκλιση συριγγίων

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	**Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα**	**Τιμή P[1]**
Διακοπή κορτικοστεροειδών	**N = 33**	**N = 38**	
Εβδομάδα 26	84,8%	65,8%	0,066
Εβδομάδα 52	69,7%	60,5%	0,420
Διακοπή ανοσοτροποποιητικών[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Εβδομάδα 52	30,0%	29,8%	0,983
Σύγκλιση συριγγίων[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Εβδομάδα 26	46,7%	38,1%	0,608
Εβδομάδα 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] τιμή p για την σύγκριση της τυπικής δόσης έναντι της χαμηλής δόσης.
[2] Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορούσε να διακοπεί μόνο κατά ή μετά την εβδομάδα 26, κατά την κρίση του ερευνητή, αν ο ασθενής επιτύγχανε το κριτήριο κλινικής ανταπόκρισης
[3] Ορίζεται ως το κλείσιμο όλων των συριγγίων που παροχέτευαν στην έναρξη, για τουλάχιστον 2 συνεχείς επισκέψεις μετά την έναρξη

Στατιστικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) από την έναρξη στον Δείκτη μάζας σώματος και στην ταχύτητα ύψους παρατηρήθηκαν και για τις δύο ομάδες θεραπείας την εβδομάδα 26 και 52.

Στατιστικά και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη παρατηρήθηκαν επίσης και στις δύο ομάδες θεραπείας για παραμέτρους ποιότητας ζωής (συμπεριλαμβανομένης της IMPACT III).

Εκατό ασθενείς (n = 100) από τη μελέτη παιδιατρικής CD συνέχισαν σε μια ανοικτή μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Έπειτα από 5 χρόνια θεραπείας με adalimumab, 74,0% (37/50) των 50 ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη συνέχισαν να είναι σε κλινική ύφεση και 92,0% (46/50) των ασθενών συνέχισαν να έχουν κλινική ανταπόκριση κατά PCDAI.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 90 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως < 18 ετών με ενεργή μη λοιμώδη πρόσθια ραγοειδίτιδα που σχετίζονταν με JIA, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο είτε 20 mg adalimumab (εάν < 30 kg) ή 40 mg adalimumab (εάν ≥ 30 kg) κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με την αρχική δόση μεθοτρεξάτης.

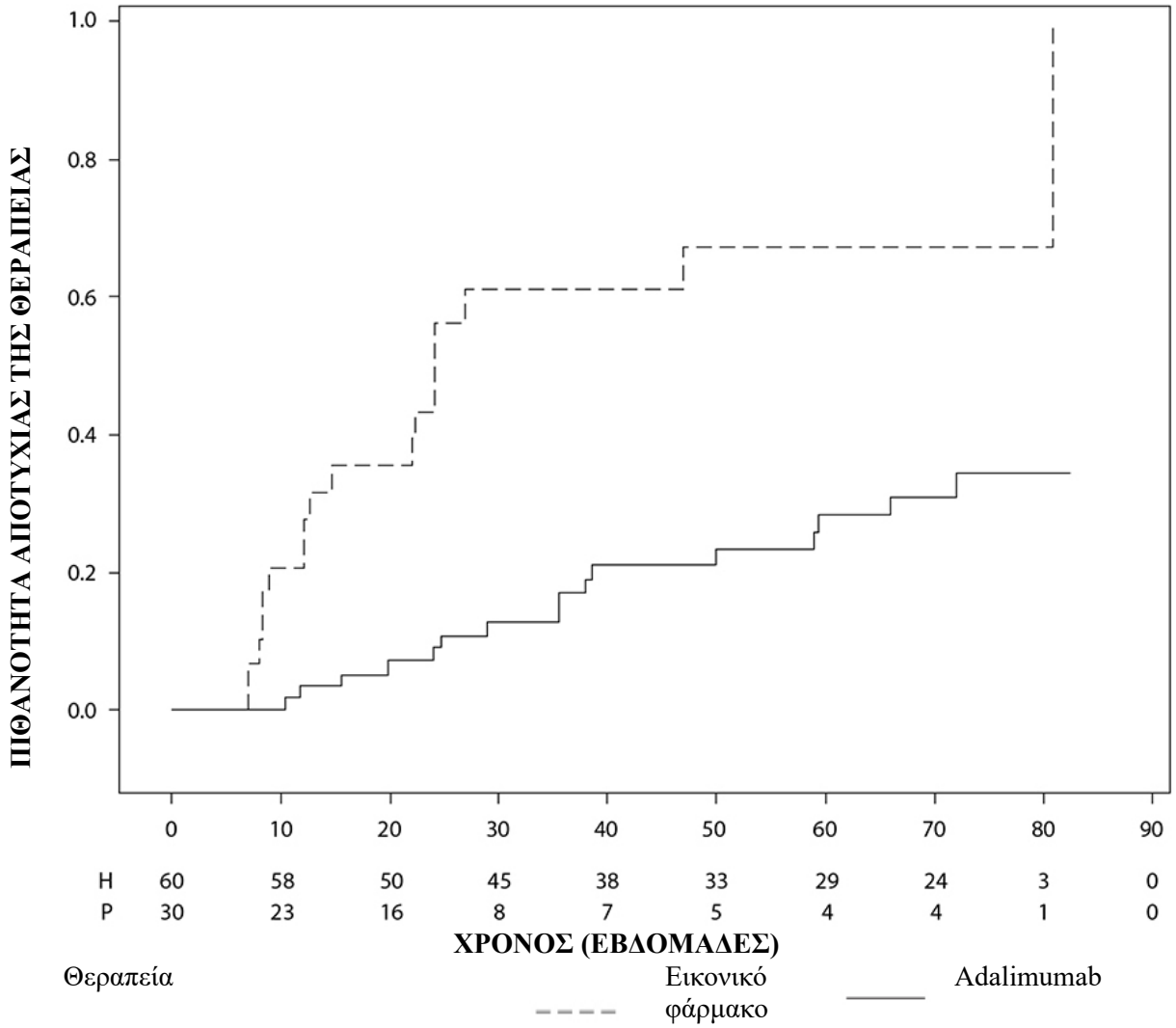
Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο «χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας». Τα κριτήρια που καθόριζαν την αποτυχία της θεραπείας ήταν η επιδείνωση ή η παρατεταμένη μη βελτίωση της οφθαλμικής φλεγμονής, η μερική βελτίωση με ανάπτυξη συνεχών οφθαλμικών συννοσηροτήτων ή η επιδείνωση οφθαλμικών συννοσηρότητων, η μη επιτρεπόμενη χρήση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και η αναστολή της θεραπείας για παρατεταμένη χρονική περίοδο.

Κλινική ανταπόκριση

Το adalimumab μείωσε σημαντικά τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε σχήμα 2, P < 0,0001 από τη δοκιμασία log rank). Ο διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας ήταν 24,1 εβδομάδες για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ενώ ο διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab δεν μπορεί να εκτιμηθεί, επειδή λιγότερο από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν αποτυχία στη θεραπεία. Το adalimumab μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας κατά

75% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται από τον λόγο κινδύνου (HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

Σχήμα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην παιδιατρική μελέτη για τη ραγοειδίτιδα



Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο (Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο),
H = Adalimumab (Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά από χορήγηση 24 mg/m^2 (μέγιστη δόση 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (JIA) ηλικίας 4 έως 17 ετών, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση (τιμές μέτρησης από την εβδομάδα 20 έως 48) της συγκέντρωσης του adalimumab στον ορό ήταν 5,6 ± 5,6 μg/ml (102% CV) για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 10,9 ± 5,2 μg/ml (47,7% CV) με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα JIA ηλικίας 2 έως < 4 ετών ή ηλικίας 4 ετών και άνω με σωματικό βάρος < 15 kg που έλαβαν δόση adalimumab 24 mg/m^2, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV) για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2% CV) με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Μετά τη χορήγηση 24 mg/m^2 (μέγιστη δόση 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα, ηλικίας 6 έως 17 ετών, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση (τιμές που μετρώνται κατά την εβδομάδα 24) ήταν 8,8 ± 6,6 μg/ml για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 11,8 ± 4,3 μg/ml με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Μετά τη χορήγηση 0,8 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας, η μέση (± SD) συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση adalimumab ήταν περίπου 7,4 ± 5,8 μg/ml (79% CV).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, η αρχική δόση ανοιχτής χορήγησης (open-label) adalimumab ήταν 160/80 mg ή 80/40 mg τις εβδομάδες 0 και 2, αντίστοιχα, εξαρτώμενη από ένα ανώτερο όριο σωματικού βάρους των 40 kg. Την εβδομάδα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε στην Τυπική δόση (40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) ή στην Χαμηλή δόση (20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) σε ομάδες θεραπείας συντήρησης με βάση το σωματικό τους βάρος. Οι μέσες (± SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό που επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 4 ήταν 15,7 ± 6,6 μg/ml για ασθενείς ≥ 40 kg (160/80 mg) και 10,6 ± 6,1 μg/ml για ασθενείς < 40 kg (80/40 mg).

Για ασθενείς που έμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία τους, οι μέσες (± SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab την εβδομάδα 52 ήταν 9,5 ± 5,6 μg/ml για την ομάδα τυπικής δόσης και 3,5 ± 2,2 μg/ml για την ομάδα χαμηλής δόσης. Οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις διατηρήθηκαν σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Σε ασθενείς για τους οποίους η δόση διαμορφώθηκε από κάθε δεύτερη εβδομάδα σε εβδομαδιαίο σχήμα, η μέση (± SD) συγκέντρωση adalimumab στον ορό κατά την εβδομάδα 52 ήταν 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, εβδομαδιαία) και 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, εβδομαδιαία).

Η έκθεση σε adalimumab σε ασθενείς με παιδιατρική ραγοειδίτιδα προβλέφθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά μοντέλα πληθυσμού και προσομοίωση με βάση τη φαρμακοκινητική στις διάφορες ενδείξεις σε άλλους παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιατρική ψωρίαση, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, παιδιατρική νόσος του Crohn, και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δόσης εφόδου σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών. Οι προβλεπόμενες εκθέσεις συνιστούν ότι ελλείψει μεθοτρεξάτης, μια δόση εφόδου μπορεί να οδηγήσει σε μια αρχική αύξηση της συστημικής έκθεσης.

Σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης στον παιδιατρικό πληθυσμό

Βάσει των δεδομένων από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με JIA (pJIA και ERA), η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ συγκέντρωσης πλάσματος και ανταπόκρισης PedACR 50 τεκμηριώθηκε. Η φαινομενική συγκέντρωση πλάσματος adalimumab που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας PedACR 50 ανταπόκρισης ήταν 3 μg/ml (95% CI: 1-6 μg/ml).

Η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ συγκέντρωσης adalimumab και αποτελεσματικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας τεκμηριώθηκαν για την PASI 75 και το PGA καθαρό ή ελάχιστο, αντιστοίχως. Η PASI 75 και το PGA καθαρό ή ελάχιστο αυξήθηκαν με αυξανόμενες συγκεντρώσεις adalimumab, με παρόμοιο φαινομενικό EC50 4,5 μg/ml περίπου (95% CI: 0,4-47,6 και 1,9-10,5, αντιστοίχως).

Ενήλικες

Μετά από υποδόρια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης των 40 mg, η απορρόφηση και η κατανομή του adalimumab ήταν αργή και με επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό στις 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του adalimumab που υπολογίσθηκε σε τρεις μελέτες μετά από μια υποδόρια εφάπαξ δόση των 40 mg ήταν 64%. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 0,25 έως 10 mg/kg, οι συγκεντρώσεις ήταν ανάλογες της δόσης. Μετά από δόσεις 0,5 mg/kg (~40 mg), οι καθάρσεις κυμάνθηκαν από 11 έως 15 ml/ώρα, ο όγκος κατανομής (Vss) κυμαινόταν από 5 έως 6 λίτρα και η μέση τελική φάση ημιζωής ήταν περίπου

δύο εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις του adalimumab στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα κυμαινόταν από 31-96% εκείνων του ορού.

Μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 5 μg/ml (άνευ συγχορηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 μg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα ελάσσονα επίπεδα του adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν περίπου αναλογικά με τη δόση μετά από υποδόρια δόση των 20, 40 και 80 mg ανά δεύτερη εβδομάδα και ανά εβδομάδα.

Σε ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση, η μέση συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 5 μg/ml κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μονοθεραπεία 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η δόση εφόδου 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 40 mg adalimumab την Εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 μg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μια δόση εφόδου 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 μg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 7 μg/ml παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα, μια δόση εφόδου 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας την εβδομάδα 1, οδήγησε σε μέσες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης περίπου 8 με 10 μg/ml.

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση και προσομοίωση του πληθυσμού προέβλεψαν συγκρίσιμη έκθεση στο adalimumab και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα όταν συγκρίνονταν με τη θεραπεία των 40 mg κάθε εβδομάδα (περιλαμβανομένων των ενηλίκων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn, ασθενείς με εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα και παιδιατρικούς ασθενείς σωματικού βάρους ≥ 40 kg με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα).

Αποβολή

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού βάσει δεδομένων από 1 300 και άνω ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν μια τάση για αυξημένη φαινομενική κάθαρση του adalimumab όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή στη διαφοροποίηση του σωματικού βάρους, του γένους και της ηλικίας φαίνεται οι παράγοντες αυτοί να έχουν μικρή επίδραση στην κάθαρση του adalimumab. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του ελεύθερου adalimumab στον ορό (μη δεσμευμένα στα αντισώματα έναντι του adalimumab, ΑΑΑ) ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με μετρήσιμα ΑΑΑ.

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας/περιγεννητικής ανάπτυξης έγινε σε κυνομόλγους πιθήκους σε 0,30 και 100 mg/kg (9-17 πιθήκους/ομάδα) και δεν απεκάλυψε καμία ένδειξη κινδύνου στα έμβρυα λόγω του adalimumab. Καμία μελέτη καρκινογένεσης, όπως ούτε και η πρότυπη εκτίμηση της γονιμότητας και μεταγεννητικής τοξικότητας δεν έγινε με το adalimumab λόγω της απουσίας των κατάλληλων μοντέλων για ένα αντίσωμα με περιορισμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στο TNF τρωκτικών και την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλουταμικό μονονάτριο
Σορβιτόλη (E420)
Μεθειονίνη
Πολυσορβικό 80
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Η κάθε προγεμισμένη σύριγγα Hulio μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες μέχρι 25°C για χρονικό διάστημα έως και 8 εβδομάδες. Η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να προστατεύεται από το φως, και να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα στην περίοδο των 8 εβδομάδων.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενέσιμο διάλυμα Hulio 20 mg σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης με αυτόματο προστατευτικό βελόνας. Η σύριγγα είναι κατασκευασμένη από πολυμερές πλαστικό κυκλο-ολεφίνης με πώμα (ελαστικό χλωροβουτύλιο) και βελόνα (ανοξείδωτος χάλυβας) με κάλυμμα βελόνας (μίγμα πολυμερούς βουτυλίου/διενίου και πολυπροπυλένιο).
Συσκευασίες:
• 1 προγεμισμένη σύριγγα
• 2 προγεμισμένες σύριγγες

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1319/009
EU/1/18/1319/010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Σεπτεμβρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Αυγούστου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hulio 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο εφάπαξ δόσης 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

Το adalimumab είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικων hamster.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 38,2 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές ή ελαφρώς οπαλίζον, άχρωμο προς ωχρό φαιοκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Το Hulio σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών, των οποίων η ανταπόκριση σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) ήταν ανεπαρκής. Το Hulio μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη (για την αποτελεσματικότητα στη μονοθεραπεία, βλέπε παράγραφο 5.1). Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού αρθρίτιδας που σχετίζεται με ενθεσίτιδα σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι παρουσιάζουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 4 ετών που έχουν παρουσιάσει ανεπαρκή ανταπόκριση ή είναι ακατάλληλοι υποψήφιοι για τοπική θεραπεία και φωτοθεραπείες.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας (ανάστροφης ακμής) σε εφήβους ηλικίας από 12 ετών με ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική συστηματική θεραπεία για τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 6 ετών) που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία που περιλαμβάνει πρωτογενή διατροφική θεραπεία και ένα κορτικοστεροειδές και/ή ένα ανοσοτροποποιητικό, ή που έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ελκώδους κολίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 6 ετών) που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών ή/και της 6-μερκαπτοπουρίνης (6-MP) ή της αζαθειοπρίνης (AZA) ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της παιδιατρικής χρόνιας μη λοιμώδους πρόσθιας ραγοειδίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή στους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν είναι κατάλληλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Hulio θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νόσων για τις οποίες ενδείκνυται το Hulio. Οι οφθαλμίατροι συνιστάται να συμβουλεύονται έναν ειδικό ιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με Hulio (βλ. παράγραφο 4.4). Στους ασθενείς που λαμβάνουν Hulio θα πρέπει να δίνεται η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση Hulio, εάν ο γιατρός τους το κρίνει εφικτό και υπό ιατρική παρακολούθηση, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio, άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες) θα πρέπει να βελτιστοποιούνται.

Δοσολογία

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα από την ηλικία των 2 ετών

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα από την ηλικία των 2 ετών επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 1). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 1: Δόση του Hulio για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Βάρος ασθενούς	**Δοσολογικό σχήμα**
10 kg έως <30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητεςκαι/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα από την ηλικία των 6 ετών επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 2). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 2: Δόση του Hulio για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Βάρος ασθενούς	**Δοσολογικό σχήμα**
15 kg έως < 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ηλικίας 4 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 3). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 3: Δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας

Βάρος ασθενούς	**Δοσολογικό σχήμα**
15 kg έως <30 kg	Αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση
≥30 kg	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά την 16η εβδομάδα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση που ενδείκνυται επανάληψη της θεραπείας με Hulio, πρέπει να ακολουθούνται οι ανωτέρω συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας.

Η ασφάλεια του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας έχει αξιολογηθεί για ένα μέσο διάστημα 13 μηνών.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (από 12 ετών, βάρους τουλάχιστον 30 kg)

Δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές του adalimumab σε έφηβους ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS).

Η δοσολογία του adalimumab σε αυτούς τους ασθενείς έχει καθοριστεί με βάση φαρμακοκινητικά μοντέλα και προσομοίωση (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενα από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας την εβδομάδα 1 μέσω υποδόριας έγχυσης.

Σε εφήβους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στο Hulio 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, μπορεί να εξεταστεί μια αύξηση της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Εάν κρίνεται απαραίτητο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hulio μπορεί να συνεχιστεί η χρήση αντιβιοτικών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hulio ο ασθενής συνιστάται να χρησιμοποιεί σε καθημερινή βάση ένα τοπικό αντισηπτικό σαπούνι στις βλάβες της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά τη 12η εβδομάδα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν έχει παρουσιάσει βελτίωση μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, μπορεί να γίνει επανέναρξη της χορήγησης του Hulio ανάλογα με την περίπτωση.

Το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροχρόνιας θεραπείας πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά (βλέπε δεδομένα ενηλίκων στην παράγραφο 5.1).

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ασθενείς με νόσο του Crohn ηλικίας 6 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 4). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 4: Δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn

Βάρος ασθενούς	**Αρχική δόση**	**Δόση συντήρησης ξεκινώντας από την Εβδομάδα 4**
< 40 kg	• 40 mg την Εβδομάδα 0 και 20 mg την Εβδομάδα 2 Σε περίπτωση που υπάρχει ανάγκη για ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση της μεγαλύτερης δόσης επαγωγής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η εξής δόση: • 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Βάρος ασθενούς	**Αρχική δόση**	**Δόση συντήρησης ξεκινώντας από την Εβδομάδα 4**
≥ 40 kg	• 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2 Σε περίπτωση που υπάρχει ανάγκη για ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση της μεγαλύτερης δόσης επαγωγής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η εξής δόση: • 160 mg την Εβδομάδα 0 και 80 mg την Εβδομάδα 2	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη κλινική ανταπόκριση ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δόσης σε:
- < 40 kg: 20 mg κάθε εβδομάδα
- ≥ 40 kg: 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Η συνέχιση της θεραπείας σε έναν ασθενή που δεν έχει ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 12 πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς από 6 έως 17 ετών με ελκώδη κολίτιδα επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 5). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 5: Δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Βάρος ασθενούς	**Αρχική δόση**	**Δόση συντήρησης ξεκινώντας από την εβδομάδα 4***
<40 kg	• 80 mg την εβδομάδα 0 (χορηγούμενη ως δύο εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα) και 40 mg την εβδομάδα 2 (χορηγούμενη ως μία έγχυση των 40 mg)	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥40 kg	• 160 mg την εβδομάδα 0 (χορηγούμενο ως τέσσερις εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο εγχύσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες) και 80 mg την εβδομάδα 2 (χορηγούμενα ως δύο εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα)	80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

* Οι παιδιατρικοί ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν το Hulio θα πρέπει να συνεχίζουν τη συνιστώμενη δόση συντήρησης που τους έχει συνταγογραφηθεί.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά των 8 εβδομάδων θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς που δεν επιδεικνύουν σημεία ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Hulio σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες ή/και φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα από την ηλικία των 2 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 6). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Στην παιδιατρική ραγοειδίτιδα, δεν υπάρχει προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με το Hulio χωρίς τη συγχορήγηση θεραπείας με μεθοτρεξάτη.

Πίνακας 6: Δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα

Βάρος ασθενούς	**Δοσολογικό σχήμα**
<30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη
≥30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη

Κατά την έναρξη της θεραπείας με το Hulio μπορεί να χορηγηθεί μια δόση εφόδου 40 mg σε ασθενείς με βάρος <30 kg ή 80 mg σε ασθενείς με βάρος ≥30 kg μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας συντήρησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δόσης εφόδου του Hulio σε παιδιά ηλικίας <6 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Συνιστάται ότι το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροχρόνιας θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται σε ετήσια βάση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν υποδείξεις για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Hulio χορηγείται με υποδόρια έγχυση. Πλήρεις οδηγίες χρήσης παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Διατίθενται επίσης μια συσκευή τύπου πένας 40 mg και μια προγεμισμένη σύριγγα 40 mg για τη χορήγηση μιας πλήρους δόσης 40 mg από τους ασθενείς.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III/IV) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-ανταγωνιστές είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε σοβαρές λοιμώξεις. Η διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Οι ασθενείς θα πρέπει ως εκ τούτου, να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με adalimumab. Επειδή η αποβολή του adalimumab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και τέσσερις μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Η θεραπεία με το Hulio δεν θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου οι λοιμώξεις τεθούν υπό έλεγχο. Σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε φυματίωση και ασθενείς που ταξίδεψαν σε περιοχές υψηλού κινδύνου για φυματίωση ή ενδημικές μυκητιάσεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο κίνδυνος και τα οφέλη της θεραπείας με Hulio πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. *Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις*).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Hulio, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η χορήγηση του Hulio θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει μια νέα σοβαρή λοίμωξη ή σήψη και θα πρέπει να γίνει έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής ή αντιμυκητιασικής αγωγής μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του adalimumab σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Σοβαρές λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης, λόγω βακτηριακών, μυκοβακτηριακών, διηθητικών μυκητιασικών, παρασιτικών, ιογενών ή άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως η λιστερίωση, η λεγιονέλλωση και η πνευμονοκύστη, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab.

Άλλες σοβαρές λοιμώξεις που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν πνευμονία, πυελονεφρίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα και σηψαιμία. Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με λοιμώξεις περιπτώσεις νοσηλείας ή περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση.

Φυματίωση

Φυματίωση, συμπεριλαμβανομένων της επανενεργοποίησης και της πρωτοεμφανιζόμενης φυματίωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Οι αναφορές περιλαμβάνουν περιστατικά πνευμονικής και εξωπνευμονικής (π.χ. κεχροειδούς) φυματίωσης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Hulio, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό όσο και ανενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερή ιατρική εκτίμηση του ιστορικού φυματίωσης των ασθενών ή πιθανή προηγούμενη έκθεση σε άτομα με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη και/ή τρέχουσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι κατάλληλοι έλεγχοι (π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης και ακτινογραφία θώρακος) θα πρέπει να διενεργούνται σε όλους τους ασθενείς (οι τοπικές οδηγίες μπορεί να εφαρμοσθούν). Συνιστάται να καταγράφεται η διεξαγωγή και τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς. Όσοι συνταγογραφούν θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργού φυματίωσης δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Hulio (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις οι οποίες περιγράφονται παρακάτω, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά ο λόγος οφέλους/ασφάλειας της θεραπείας.

Εάν υπάρχει υποψία για λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή από γιατρό με εμπειρία στη φυματίωση.

Εάν διαγνωστεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία με αντιφυματική προφυλακτική αγωγή πριν από την έναρξη του Hulio και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Το ενδεχόμενο χρήσης αντιφυματικής προφυλακτικής αγωγής πριν την έναρξη του Hulio θα πρέπει επίσης να εξεταστεί σε ασθενείς με πολλαπλούς ή σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση παρά την αρνητική δοκιμασία για φυματίωση και σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η επαρκής θεραπεία.

Παρά την προφυλακτική αγωγή για φυματίωση, περιπτώσεις επανενεργοποίησης φυματίωσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με adalimumab. Μερικοί ασθενείς, οι οποίοι έχουν θεραπευτεί με επιτυχία για ενεργό φυματίωση, έχουν αναπτύξει ξανά φυματίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με adalimumab.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να ζητήσουν ιατρική συμβουλή, εάν προκύψουν σημεία/συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν λοίμωξη από φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός, νωθρότητα) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Hulio.

Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις

Ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Αυτές οι λοιμώξεις δεν αναγνωρίζονται συστηματικά σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές και αυτό έχει συντελέσει σε καθυστερήσεις στη κατάλληλη θεραπεία, με αποτέλεσμα κάποιες φορές να έχουν θανατηφόρα έκβαση.

Για ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία και συμπτώματα όπως πυρετό, κακουχία, απώλεια βάρους, εφιδρώσεις, βήχα, δύσπνοια και/ή πνευμονικά διηθήματα ή άλλες σοβαρές συστηματικές ασθένειες με ή χωρίς ταυτόχρονη καταπληξία, θα πρέπει να υπάρχει υποψία για διηθητική μυκητιασική λοίμωξη και η χορήγηση του Hulio θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Η διάγνωση και η χορήγηση εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με ιατρό ειδικό στην περίθαλψη ασθενών με διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει προκύψει σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστή, συμπεριλαμβανομένου του adalimumab, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς του ιού (π.χ., αντιγόνο επιφανείας θετικό). Μερικές περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Β πριν την έναρξη της θεραπείας με adalimumab. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί στον έλεγχο για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, συνιστάται να συμβουλεύονται ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β, οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με adalimumab θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών οι οποίοι είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β και λαμβάνουν αντιιική θεραπεία σε συνδυασμό με TNF-ανταγωνιστή, ώστε να εμποδίσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, θα πρέπει να διακοπεί το Hulio και να γίνει έναρξη αποτελεσματικής αντιιικής θεραπείας με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Νευρολογικά περιστατικά

Οι TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του adalimumab, έχουν συσχετιστεί σε σπάνιες περιπτώσεις με την εμφάνιση ή την επιδείνωση κλινικών συμπτωμάτων και/ή ακτινολογικών ευρημάτων απομυελινωτικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της οπτικής νευρίτιδας, και περιφερικής απομυελινωτικής νόσου, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré. Οι συνταγογραφούντες γιατροί πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χορήγησης adalimumab σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή με πρόσφατη εκδήλωση απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος. Σε περίπτωση που αναπτυχθεί οποιαδήποτε από αυτές τις διαταραχές, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Hulio. Υπάρχει μια γνωστή συσχέτιση μεταξύ της ενδιάμεσης ραγοειδίτιδας και των απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε ασθενείς με μη λοιμώδη ενδιάμεση ραγοειδίτιδα πρέπει να γίνεται νευρολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με Hulio και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την αξιολόγηση προ-υπαρχουσών ή υπό ανάπτυξη απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με το adalimumab ήταν σπάνιες. Οι μη σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με το adalimumab ήταν μη συχνές κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Αναφορές σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, έχουν προκύψει μετά τη χορήγηση adalimumab. Εάν προκύψει αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση του Hulio πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Σε μια μελέτη 64 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab, δεν παρατηρήθηκε καταστολή της υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, μείωση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης ή αλλαγή στον αριθμό των ενεργοποιητικών Τ, Β, ΝΚ κυττάρων, των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετερόφιλων.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στις ελεγχόμενες ομάδες κλινικών δοκιμών με TNF-ανταγωνιστές, περισσότερες περιπτώσεις κακοήθειας συμπεριλαμβανομένου και του λεμφώματος έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια. Μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πάσχοντες από χρόνια, υψηλής ενεργότητας φλεγμονώδη νόσο, το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου. Με την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας και άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή.

Μετά την κυκλοφορία, κακοήθειες, μερικές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας έως 22 ετών) που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία ≤18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του adalimumab. Το ήμισυ περίπου των περιπτώσεων ήταν λεμφώματα. Οι άλλες περιπτώσεις αντιπροσώπευαν μια ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες συνήθως συνδεόμενες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές.

Μετά την κυκλοφορία έχουν ταυτοποιηθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος Τ κυττάρων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Αυτός ο σπάνιος τύπος λεμφώματος Τ κυττάρων έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος Τ κυττάρων με το adalimumab έχουν προκύψει σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα θεραπεία με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη για φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Ο δυνητικός κίνδυνος με τον συνδυασμό αζαθειοπρίνης ή 6-μερκαπτοπουρίνης και adalimumab θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοσπληνικού λεμφώματος Τ κυττάρων σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Hulio (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με adalimumab συνεχίζεται παρά την ανάπτυξη κακοήθειας. Για αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση adalimumab σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Όλοι οι ασθενείς και ιδιαίτερα οι ασθενείς με ιατρικό ιστορικό εκτεταμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή οι ασθενείς με ψωρίαση και με ιστορικό θεραπείας με ψωραλένιο+υπεριώδη ακτινοβολία Α (PUVA) θα πρέπει να εξετάζονται για παρουσία μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio. Μελάνωμα και καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές συμπεριλαμβανομένου του adalimumab (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μία ερευνητική κλινική δοκιμή, η οποία αξιολογεί τη χρήση ενός άλλου TNF-ανταγωνιστή, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ), έχουν αναφερθεί περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στον πνεύμονα ή στην κεφαλή και στον τράχηλο, στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό συχνού καπνίσματος. Επομένως, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, όταν χρησιμοποιείται οποιοσδήποτε TNF-ανταγωνιστής σε ΧΑΠ ασθενείς, όπως επίσης και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια εξαιτίας του συχνού καπνίσματος.

Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με adalimumab επηρεάζει τον κίνδυνο για ανάπτυξη δυσπλασίας ή καρκίνου του παχέος εντέρου. Όλοι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για δυσπλασία ή καρκίνο του παχέος εντέρου (για παράδειγμα, ασθενείς με μακροχρόνια ελκώδη κολίτιδα ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα) ή οι οποίοι είχαν προηγούμενο ιστορικό δυσπλασίας ή καρκίνωμα του παχέος εντέρου θα πρέπει να εξετάζονται για δυσπλασία ανά τακτά χρονικά διαστήματα πριν τη θεραπεία και καθ' όλη την πορεία της νόσου τους. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει κολονοσκόπηση και βιοψίες σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πανκυτταροπενίας συμπεριλαμβανομένης και της απλαστικής αναιμίας κατά τη χορήγηση ανταγωνιστών του TNF. Ανεπιθύμητες ενέργειες του αιμοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. θρομβοπενία, λευκοπενία) έχουν αναφερθεί με το adalimumab. Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να γίνει η σύσταση να αναζητήσουν άμεση ιατρική υποστήριξη, εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ύποπτα για δυσκρασία του αίματος (π.χ. επιμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενόσω λαμβάνουν το Hulio. Διακοπή της θεραπείας με adalimumab θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένες σημαντικές αιματολογικές ανωμαλίες.

Εμβόλια

Παρόμοιες ανταποκρίσεις αντισωμάτων ως προς το πρότυπο 23-σθενές πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο και το τριδύναμο εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη σε 226 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab.

Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, οι παιδιατρικοί ασθενείς να έχουν πραγματοποιήσει τους απαραίτητους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με adalimumab.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab είναι δυνατό να κάνουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός των εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς. Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ. εμβόλιο BCG) για τα βρέφη που εκτίθενται σε adalimumab *στη μήτρα* δεν συνιστάται για 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση adalimumab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μία κλινική δοκιμή με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις επιδείνωσης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab. Το adalimumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας I/II κατά NYHA). Το adalimumab αντενδείκνυται στη μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το Hulio πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Hulio ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με adalimumab στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων είναι άγνωστη. Εάν ένας ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα ύποπτα για σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο μετά τη θεραπεία με το Hulio και είναι θετικός για αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA, δεν θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Hulio (βλ. παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDS ή TNF-ανταγωνιστών

Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή, του etanercept, χωρίς κανένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος σε σύγκριση με τη χορήγηση του etanercept ως μονοθεραπεία. Εξαιτίας της φύσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό etanercept και anakinra, είναι πιθανό να προκύψουν όμοιες τοξικές επιδράσεις με το συνδυασμό anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δεν συνιστάται. (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του adalimumab με άλλα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) (π.χ. anakinra και abatacept) ή άλλους TNF-ανταγωνιστές δεν συνιστάται, λόγω πιθανού αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων, και για άλλες πιθανές φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις. (βλ. παράγραφο 4.5).

Χειρουργικές επεμβάσεις

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που λαμβάνουν adalimumab. Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του adalimumab θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν προγραμματίζεται μια χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ενώ βρίσκονται υπό θεραπεία με το Hulio, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για λοιμώξεις και να λαμβάνονται τα ανάλογα μέτρα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική επέμβαση ενώ λαμβάνουν adalimumab.

Απόφραξη του λεπτού εντέρου

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn είναι πιθανό να υποδηλώνει τη παρουσία ινωτικού στενώματος το οποίο είναι πιθανό να απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το adalimumab δεν επιδεινώνει ούτε προκαλεί στενώματα.

Ηλικιωμένοι

Η συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν adalimumab ηλικίας άνω των 65 ετών (3,7%) ήταν υψηλότερη από εκείνη για ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (1,5%). Μερικές από αυτές είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ιδιαίτερη προσοχή σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων εφιστάται κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε εμβόλια παραπάνω.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Σορβιτόλη
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν/ ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,8 ml δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Πολυσορβικό 80
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,8 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 40 mg, το οποίο ισοδυναμεί με 1,0 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το adalimumab έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα που λαμβάνουν adalimumab ως μονοθεραπεία και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και μεθοτρεξάτη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων ήταν χαμηλότερος όταν το adalimumab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη χρήση του ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση του adalimumab χωρίς μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένο σχηματισμό αντισωμάτων, αύξηση της κάθαρσης του adalimumab και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ο συνδυασμός του Hulio με anakinra δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο συνδυασμός του Hulio με abatacept δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εξετάζεται η χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης την οποία και να συνεχίζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Hulio.

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός (περίπου 2 100) προοπτικά συλλεγμένων κυήσεων που εκτέθηκαν σε adalimumab έχοντας ως αποτέλεσμα την γέννηση ζώντων νεογνών με γνωστές εκβάσεις, περιλαμβάνοντας περισσότερες από 1 500 κυήσεις με έκθεση στο adalimumab στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, δεν υποδεικνύει μια αύξηση στη συχνότητα δυσπλασίας στο νεογνό.

Σε μία προοπτική καταγραφή εγγράφηκαν 257 γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) ή νόσο του Crohn (CD) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με adalimumab τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 120 γυναίκες με PA ή CD οι οποίες δεν έλαβαν θεραπεία με adalimumab. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο επιπολασμός της γέννησης με σημαντικές συγγενείς διαμαρτίες. Το ποσοστό των κυήσεων οι οποίες έληξαν με μια τουλάχιστον γέννηση ζωντανού νεογέννητου βρέφους με μια μείζονα συγγενή διαμαρτία ήταν 6/69 (8,7%) στις γυναίκες με PA που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 5/74 (6,8%) στις γυναίκες με PA που δεν έλαβαν θεραπεία (μη προσαρμοσμένο OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) και 16/152 (10,5%) στις γυναίκες με CD που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 3/32 (9,4%) στις γυναίκες με CD που δεν έλαβαν θεραπεία (μη προσαρμοσμένο OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Το προσαρμοσμένο OR (λαμβάνεται υπόψη για τις διαφορές από την αρχική τιμή) ήταν 1,10 (95% CI 0,45-2,73) κατά τον συνδυασμό PA και CD. Δεν υπήρχαν διακριτές διαφορές μεταξύ των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και γυναικών που δεν έλαβαν θεραπεία ως προς τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αυτόματων αποβολών, ελάσσονων συγγενών διαμαρτιών, πρόωρου τοκετού, μεγέθους νεογνού και σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων και δεν αναφέρθηκαν τοκετοί νεκρού εμβρύου ή κακοήθειες. Η ερμηνεία των δεδομένων ενδέχεται να επηρεάστηκε λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών της μελέτης, περιλαμβανομένων του μικρού μεγέθους δείγματος και του μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού.

Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη που διεξήχθη σε πιθήκους, δεν υπήρξαν ενδείξεις μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα για τη νεογνική τοξικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λόγω της αναστολής του TNFα, το adalimumab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες ανταποκρίσεις του νεογέννητου. Το adalimumab πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εφόσον σαφώς χρειάζεται.

Το adalimumab μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να εισέλθει στον ορό των νεογνών που γεννήθηκαν από γυναίκες που έλαβαν adalimumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κατά

συνέπεια, αυτά τα βρέφη μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη. Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ. εμβόλιο BCG) για τα βρέφη που εκτίθενται σε adalimumab *στη μήτρα* δεν συνιστάται για 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση adalimumab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Περιορισμένες πληροφορίες από την δημοσιευμένη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι το adalimumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις με την παρουσία του adalimumab στο ανθρώπινο γάλα να είναι σε συγκεντρώσεις 0,1% έως 1% σε σχέση με τη συγκέντρωση στον ορό του αίματος της μητέρας. Όταν χορηγούνται από του στόματος, οι πρωτεΐνες των ανοσοσφαιρινών G υφίστανται εντερική πρωτεόλυση και έχουν πτωχή βιοδιαθεσιμότητα. Δεν αναμένονται επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη. Συνεπώς, το adalimumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Προκλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις του adalimumab στη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Hulio μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ίλιγγος και διαταραχή της όρασης μπορεί να συμβούν μετά τη χορήγηση του Hulio (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το adalimumab μελετήθηκε σε 9 506 ασθενείς κατά τη διάρκεια κύριων ελεγχόμενων και ανοικτής επισήμανσης δοκιμών για περίοδο μέχρι 60 μήνες ή περισσότερο. Αυτές οι δοκιμές περιλάμβαναν τόσο ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και με μακροχρόνια νόσο, νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα), καθώς και ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (AS)), ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, ψωρίαση, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα και ραγοειδίτιδα. Στις κύριες ελεγχόμενες μελέτες συμμετείχαν 6 089 ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 3 801 ασθενείς που έλαβαν εικονικό ή δραστικό συγκριτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου.

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής, ελεγχόμενης φάσης των κύριων μελετών ήταν 5,9% για τους ασθενείς που έλαβαν το adalimumab και 5,4% για τους ασθενείς μάρτυρες.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λοιμώξεις (όπως η ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπίτιδα), αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (ερύθημα, κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), κεφαλαλγία και μυοσκελετικός πόνος.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί για το adalimumab. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως το adalimumab, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου.

Θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων της σήψης, των ευκαιριακών λοιμώξεων και της φυματίωσης), επανενεργοποίηση του ιού ηπατίτιδας Β (HBV) και διάφορες κακοήθειες [συμπεριλαμβανομένων της λευχαιμίας, του λεμφώματος και του ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ Τ κυττάρων (HSTCL)] έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση του adalimumab.

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Αυτά περιλαμβάνουν σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας, απλαστικής αναιμίας, απομυελινωτικών συμβάντων κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος και αναφορές για συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, καταστάσεων που προσομοιάζουν με λύκο και σύνδρομο Stevens-Johnson.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιες στη συχνότητα και στον τύπο με εκείνες που εμφανίστηκαν σε ενήλικες ασθενείς.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο παρακάτω κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία και παρουσιάζεται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας στον πίνακα 7 που ακολουθεί: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1 000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10 000 έως <1/1 000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Έχει συμπεριληφθεί η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε μεταξύ των διαφόρων ενδείξεων. Ένας αστερίσκος (*) εμφανίζεται στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΣ) εάν περαιτέρω πληροφορίες βρίσκονται σε κάποια άλλα σημεία των παραγράφων 4.3, 4.4 και 4.8.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, της πνευμονίας, της παραρρινοκολπίτιδας, της φαρυγγίτιδας, της ρινοφαρυγγίτιδας και της ιογενούς ερπητικής πνευμονίας)
	Συχνές	Συστηματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων της σηψαιμίας, της καντιντίασης και της γρίπης), εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της ιογενούς γαστρεντερίτιδας), λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (συμπεριλαμβανομένων της παρονυχίας, της κυτταρίτιδας, του κηρίου, της νεκρωτικής περιτονίτιδας και του έρπητα ζωστήρα), λοιμώξεις του αυτιού, στοματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων του απλού έρπητα, του στοματικού έρπητα και των λοιμώξεων των δοντιών), λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της μυκητιασικής αιδοιοκολπίτιδας), λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας), μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις των αρθρώσεων

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Όχι συχνές	Νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της ιογενούς μηνιγγίτιδας), ευκαιριακές λοιμώξεις και φυματίωση (συμπεριλαμβανομένων της κοκκιδιοειδομύκωσης, της ιστοπλάσμωσης και της λοίμωξης από το mycobacterium avium complex), βακτηριακές λοιμώξεις, οφθαλμικές λοιμώξεις, εκκολπωματίτιδα[1)]
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)[*]	Συχνές	Καρκίνος του δέρματος με εξαίρεση το μελάνωμα (συμπεριλαμβανομένων του βασικοκυτταρικού καρκινώματος και του καρκινώματος πλακωδών κυττάρων), καλοήθες νεόπλασμα
	Όχι συχνές	Λέμφωμα[**], συμπαγές νεόπλασμα οργάνου (συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, του νεοπλάσματος πνεύμονα και του νεοπλάσματος θυρεοειδούς), μελάνωμα[**]
	Σπάνιες	Λευχαιμία[1)]
	Μη γνωστές	Ηπατοσπληνικό λέμφωμα Τ κυττάρων[1)], Καρκίνωμα κυττάρων Merkel (νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του δέρματος)[1)], Σάρκωμα Kaposi
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος[*]	Πολύ συχνές	Λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένων της ουδετεροπενίας και της ακοκκιοκυττάρωσης), αναιμία
	Συχνές	Λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία
	Όχι συχνές	Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
	Σπάνιες	Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[*]	Συχνές	Υπερευαισθησία, αλλεργίες (συμπεριλαμβανομένης της εποχικής αλλεργίας)
	Όχι συχνές	Σαρκοείδωση[1)], αγγειίτιδα
	Σπάνιες	Αναφυλαξία[1)]
	Πολύ συχνές	Αυξημένα λιπίδια

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υποκαλιαιμία, αυξημένο ουρικό οξύ, μη φυσιολογικά επίπεδα νατρίου στο αίμα, υπασβεστιαιμία, υπεργλυκαιμία, υποφωσφαταιμία, αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης), άγχος, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος*	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Παραισθησίες (συμπεριλαμβανομένης της υπαισθησίας), ημικρανία, συμπίεση νευρικής ρίζας
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο[1)], τρόμος, νευροπάθεια
	Σπάνιες	Σκλήρυνση κατά πλάκας, απομυελινωτικές διαταραχές (π.χ. οπτική νευρίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré)[1)]
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Διαταραχή της όρασης, επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, οφθαλμικό οίδημα
	Όχι συχνές	Διπλωπία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ίλιγγος
	Όχι συχνές	Κώφωση, εμβοές
Καρδιακές διαταραχές*	Συχνές	Ταχυκαρδία
	Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου[1)], αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
	Σπάνιες	Καρδιακή ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, ερυθρίαση, αιμάτωμα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Όχι συχνές	Αορτικό ανεύρυσμα, αγγειακή αρτηριακή απόφραξη, θρομβοφλεβίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*	Συχνές	Άσθμα, δύσπνοια, βήχας
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή[1)], διάμεση πνευμονοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, πλευριτική συλλογή[1)]
	Σπάνιες	Πνευμονική ίνωση[1)]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος
	Συχνές	Γαστρεντερική αιμορραγία, δυσπεψία, γαστρο-οισοφαγική παλινδρομική νόσος, σύνδρομο ξηρότητας (sicca)
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα, δυσφαγία, οίδημα προσώπου
	Σπάνιες	Διάτρηση του εντέρου[1)]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*	Πολύ συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
	Όχι συχνές	Χολοκυστίτιδα και χολολιθίαση, ηπατική στεάτωση, αυξημένη χολερυθρίνη
	Σπάνιες	Ηπατίτιδα, επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β[1)], αυτοάνοση ηπατίτιδα[1)]
	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια[1)]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του αποφολιδωτικού εξανθήματος)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
	Συχνές	Επιδείνωση ή νέα εμφάνιση ψωρίασης (συμπεριλαμβάνεται φλυκταινώδης ψωρίαση παλαμών και πελμάτων)[1)], κνίδωση, μωλωπισμός (συμπεριλαμβανομένης της πορφύρας), δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του εκζέματος), ρήξη όνυχα, υπερίδρωση, αλωπεκία[1)], κνησμός
	Όχι συχνές	Νυχτερινή εφίδρωση, ουλή
	Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα[1)], Σύνδρομο Stevens-Johnson[1)], αγγειοοίδημα[1)], δερματική αγγειίτιδα[1)], λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος[1)]
	Μη γνωστές	Επιδείνωση των συμπτωμάτων δερματομυοσίτιδας[1)]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινικής φωσφοκινάσης στο αίμα)
	Όχι συχνές	Ραβδομυόλυση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
	Σπάνιες	Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο[1)]
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία, αιματουρία
	Όχι συχνές	Νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης[*]	Πολύ συχνές	Αντίδραση στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος στη θέση της ένεσης)
	Συχνές	Θωρακικό άλγος, οίδημα, πυρεξία[1)]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Όχι συχνές	Φλεγμονή
Παρακλινικές εξετάσεις*	Συχνές	Διαταραχές της πήξης και αιμορραγικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένου του παρατεταμένου χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης), θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων (συμπεριλαμβανομένων των αντισωμάτων κατά διπλής έλικος DNA), αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος
	Μη γνωστές	Αυξημένο βάρος[2)]
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Καθυστερημένη επούλωση

* περαιτέρω πληροφορίες παρέχονται αλλού, στις ενότητες 4.3, 4.4 και 4.8

** συμπεριλαμβανομένων ανοικτών μελετών επέκτασης

1) συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από αυθόρμητες αναφορές

2) Η μέση μεταβολή βάρους από την αρχική τιμή με το adalimumab κυμαινόταν από 0,3 kg έως 1,0 kg για τις ενδείξεις ενηλίκων σε σύγκριση με (μείον) -0,4 kg έως 0,4 kg με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια θεραπείας 4-6 μηνών. Αύξηση βάρους της τάξης των 5-6 kg παρατηρήθηκε επίσης και σε μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης, με μέση διάρκεια έκθεσης περίπου 1-2 ετών, χωρίς ομάδα ελέγχου, ιδίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης δεν είναι σαφής, ενδέχεται όμως να σχετίζεται με την αντιφλεγμονώδη δράση του adalimumab.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Το προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα που έλαβαν εβδομαδιαία θεραπεία με adalimumab ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του adalimumab.

Ραγοειδίτιδα

Το προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς με ραγοειδίτιδα που έλαβαν θεραπεία με adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του adalimumab.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις κύριες ελεγχόμενες δοκιμές σε ενήλικες και παιδιά, το 12,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ερύθημα και/ή κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), συγκριτικά με το 7,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή ενεργό φάρμακο μάρτυρα. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης γενικά δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Λοιμώξεις

Στις κύριες ελεγχόμενες δοκιμές σε ενήλικες και παιδιά, το ποσοστό λοίμωξης ήταν 1,51 ανά έτος ασθενούς στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 1,46 ανά έτος ασθενούς σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο μάρτυρα. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν κυρίως

ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπίτιδα. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab αφού υποχώρησε η λοίμωξη.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,04 ανά έτος ασθενούς σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 0,03 ανά έτος ασθενούς σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες και ανοικτές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά με το adalimumab, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων και σπάνια εμφανιζόμενων θανατηφόρων λοιμώξεων), όπως αναφορές φυματίωσης (περιλαμβάνεται και κεγχροειδής και εξωπνευμονική) και διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. διάχυτη ή εξωπνευμονική ιστοπλάσμωση, βλαστομυκητίαση, κοκκιδιοειδομυκητίαση, πνευμονοκύστη, καντιντίαση, ασπεργίλλωση και λιστερίωση). Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους οκτώ μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι πιθανό να συνδέεται με υποτροπή λανθάνουσας νόσου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια δοκιμών του adalimumab σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα) δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 249 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 655,6 έτη ασθενών. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες σε 192 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 498,1 έτη ασθενών κατά τη διάρκεια δοκιμών του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn. Κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 77 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 80,0 έτη ασθενών. Κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 93 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 65,3 έτη ασθενών. Κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες σε 60 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 58,4 έτη ασθενών.

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων μερών κύριων δοκιμών του adalimumab σε ενήλικες με διάρκεια τουλάχιστον 12 εβδομάδες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και ραγοειδίτιδα, παρατηρήθηκαν κακοήθειες, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 6,8 (4,4, 10,5) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ 5 291 ασθενών που έλαβαν adalimumab *έναντι* συχνότητας 6,3 (3,4, 11,8) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ 3 444 ασθενών μαρτύρων (η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 4,0 μήνες για το adalimumab και 3,8 μήνες για τους ασθενείς μάρτυρες). Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος ήταν 8,8 (6,0, 13,0) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 3,2 (1,3, 7,6) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Από αυτούς τους καρκίνους του δέρματος, έχει παρατηρηθεί καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 2,7 (1,4, 5,4) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 0,7 (0,2, 2,7) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν τα ελεγχόμενα μέρη αυτών των μελετών και οι εν εξελίξει και ολοκληρωμένες ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μέση διάρκεια περίπου 3,3 χρόνια, 6 427 ασθενείς και πάνω από 26 439 ασθενείς-έτη θεραπείας, η παρατηρηθείσα συχνότητα κακοηθειών, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι περίπου 8,5 ανά 1 000 ασθενείς-έτη. Η παρατηρηθείσα συχνότητα των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 9,6 ανά 1 000 έτη ασθενών και η παρατηρηθείσα συχνότητα των λεμφωμάτων είναι περίπου 1,3 ανά 1 000 έτη ασθενών.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003 μέχρι το Δεκέμβριο 2010, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφείσα αυθόρμητη συχνότητα των κακοηθειών είναι

περίπου 2,7 ανά 1 000 ασθενείς-έτη θεραπείας. Η καταγραφείσα αυθόρμητη συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και τα λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,3 ανά 1 000 ασθενείς-έτη θεραπείας, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος Τ κυττάρων μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού των ασθενών ελέγχθηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλά χρονικά σημεία στις μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας I–V. Σε αυτές τις δοκιμές, το 11,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και το 8,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο μάρτυρα οι οποίοι είχαν αρνητικούς τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας, παρουσίασαν θετικούς τίτλους κατά την εβδομάδα 24. Δύο από τους 3 441 ασθενείς που έλαβαν adalimumab σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξαν κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο. Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε νεφρίτιδα του λύκου ή συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 4 και 104 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ηλικίας 4 έως 17 ετών και σε ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ηλικίας 6 έως 17 ετών, αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 6,1% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα. Οι περισσότερες αυξήσεις της ALT παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 2 έως <4 ετών.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα με περίοδο ελέγχου κυμαινόμενη από 4 έως 52 εβδομάδες, αυξήσεις ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο μάρτυρα.

Στην κλινική δοκιμή Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με παιδιατρική νόσο του Crohn, στην οποία αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δύο δοσολογικών σχημάτων συντήρησης προσαρμοσμένων στο σωματικό βάρος έπειτα από θεραπεία επαγωγής διάρκειας έως 52 εβδομάδων προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος, αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 2,6% (5/192) των ασθενών, 4 εκ των οποίων λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κατά την έναρξη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 24 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές του adalimumab (αρχικές δόσεις 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, ακολουθούμενες από 40 mg κάθε εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 4), σε ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 16 εβδομάδων,

αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το adalimumab (αρχικές δόσεις 80 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενες από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας από την Εβδομάδα 1), σε ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα για έως 80 εβδομάδες, με μια διάμεση έκθεση 166,5 ημερών και 105,0 ημερών με adalimumab και φάρμακο μάρτυρα, αντίστοιχα, αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Στην ελεγχόμενη δοκιμή Φάσης 3 του Humira σε ασθενείς με παιδιατρική ελκώδη κολίτιδα (N=93), η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μιας δόσης συντήρησης 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα (N=31) και μιας δόσης συντήρησης 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα (N=32), μετά από αρχική δόση προσαρμοσμένη ως προς το βάρος σώματος κατά 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και κατά 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2 (N=63) ή αρχική δόση 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0, εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2 (N=30), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT ≥ 3 x ULN στο 1,1% (1/93) των ασθενών.

Σε όλες τις ενδείξεις σε κλινικές μελέτες οι ασθενείς με αυξημένη ALT ήταν ασυμπτωματικοί και στις περισσότερες περιπτώσεις οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υποχώρησαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας. Ωστόσο, υπήρξαν επίσης αναφορές μετά την κυκλοφορία ηπατικής ανεπάρκειας καθώς και λιγότερο σοβαρών ηπατικών διαταραχών που μπορεί να προηγηθούν της ηπατικής ανεπάρκειας, όπως ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη

Σε μελέτες σε ενήλικες με νόσο του Crohn, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κακοήθεια ή σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκε με το συνδυασμό adalimumab και αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη συγκριτικά με το adalimumab ως μονοθεραπεία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που οδήγησε σε περιορισμό της δόσης. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που έχει αξιολογηθεί ήταν οι πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 10 mg/kg, το οποίο είναι περίπου 15 φορές μεγαλύτερο από τη συνιστώμενη δόση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-α). Κωδικός ATC: L04AB04

Το Hulio είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

Μηχανισμός δράσης

Το adalimumab προσδένεται ειδικά στον TNF και εξουδετερώνει τη βιολογική λειτουργία του TNF παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή του με τους p55 και p75 υποδοχείς TNF στη επιφάνεια των κυττάρων.

Το adalimumab τροποποιεί επίσης τις βιολογικές ανταποκρίσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από τον TNF, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης που ευθύνονται για τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων (ELAM-1, VCAM-1 και ICAM-1 με ένα IC_{50} 0,1–0,2 nM).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη θεραπεία με adalimumab, παρατηρήθηκε ταχεία μείωση των επιπέδων των δεικτών της οξείας φάσεως της φλεγμονής [C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR)] και των κυτοκινών του ορού (IL-6), συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα επίπεδα ορού των μεταλλοπρωτεϊνασών της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP-1 και MMP-3) που προκαλούν ανακατασκευή του ιστού που ευθύνεται για την καταστροφή του χόνδρου μειώθηκαν επίσης μετά τη χορήγηση του adalimumab. Οι ασθενείς που έλαβαν το adalimumab παρουσίαζαν συνήθως βελτίωση των αιματολογικών σημείων της χρόνιας φλεγμονής.

Επίσης, παρατηρήθηκε ταχεία μείωση των επιπέδων της CRP σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και διαπυητική ιδρωταδενίτιδα μετά τη θεραπεία με adalimumab. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των κυττάρων που εκφράζουν δείκτες φλεγμονής στο παχύ έντερο συμπεριλαμβανομένης σημαντικής μείωσης της έκφρασης του TNFα. Ενδοσκοπικές μελέτες του εντερικού βλεννογόνου έδειξαν στοιχεία επούλωσης του βλεννογόνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 3 000 ασθενείς σε όλες τις κλινικές δοκιμές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές και καλώς ελεγχόμενες μελέτες. Μερικοί ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για περίοδο μέχρι 120 μήνες.

Στη μελέτη RA I αξιολογήθηκαν 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥18 ετών, είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με χορήγηση μεθοτρεξάτης σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 10 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Δόσεις των 20, 40 ή 80 mg adalimumab ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη RA II αξιολόγησε 544 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥18 ετών και είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Δόσεις των 20 ή 40 mg adalimumab χορηγήθηκαν με υποδόρια ένεση κάθε δεύτερη εβδομάδα με εικονικό φάρμακο στις ενδιάμεσες εβδομάδες ή κάθε εβδομάδα επί 26 εβδομάδες. Το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε κάθε εβδομάδα για την ίδια χρονική διάρκεια. Δε χορηγήθηκε κανένα άλλο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο.

Η μελέτη RA III αξιολόγησε 619 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥18 ετών, και οι οποίοι είχαν μη αποτελεσματική ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg ή οι οποίοι είχαν δυσανεξία σε 10 mg μεθοτρεξάτης κάθε εβδομάδα. Υπήρχαν τρεις ομάδες σε αυτή τη μελέτη. Η πρώτη έλαβε ενέσεις εικονικού φαρμάκου ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η δεύτερη έλαβε 20 mg adalimumab ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η τρίτη

ομάδα έλαβε 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα με ενέσεις εικονικού φαρμάκου στις ενδιάμεσες εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση των πρώτων 52 εβδομάδων, 457 ασθενείς εντάχθηκαν σε ανοικτή μελέτη επέκτασης, στην οποία χορηγούνταν 40 mg adalimumab/ methotrexate (MTX) κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι και 10 χρόνια.

Η μελέτη RA IV αξιολόγησε κυρίως την ασφάλεια σε 636 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥18 ετών. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ή παρέμειναν στην προϋπάρχουσα αντιρευματική θεραπεία τους με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία αυτή ήταν σταθερή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη και/ή άλατα χρυσού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg adalimumab ή εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη RA V αξιολόγησε 799 ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη με μέτρια έως σοβαρή πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση διάρκεια θεραπείας λιγότερο από 9 μήνες). Σε αυτή τη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού μεθοτρεξάτης με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, του adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως μονοθεραπεία και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία, όσον αφορά στη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων και στο βαθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα για 104 εβδομάδες. Μετά το πέρας των πρώτων 104 εβδομάδων, 497 ασθενείς συμμετείχαν σε μια ανοικτή φάση επέκτασης στην οποία χορηγούνταν 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι και 10 χρόνια.

Το πρωτεύον τελικό σημείο στις μελέτες RA I, II και III και το δευτερεύον τελικό σημείο στη μελέτη RA IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) 20 την Εβδομάδα 24 ή 26. Το πρωτεύον τελικό σημείο στη μελέτη RA V ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση κατά ACR 50 την εβδομάδα 52. Οι μελέτες RA III και V είχαν ένα επιπρόσθετο πρωτεύον τελικό σημείο κατά την εβδομάδα 52: την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (βάσει των ακτινολογικών ευρημάτων). Η μελέτη RA III είχε επίσης ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

ACR ανταπόκριση

Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν adalimumab και παρουσίασαν ανταποκρίσεις κατά ACR 20, 50 και 70 ήταν σταθερό στις μελέτες RA I, II και III. Τα αποτελέσματα της δόσης των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα συνοψίζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8: Ανταποκρίσεις κατά ACR σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	Μελέτη RA I[α**]		Μελέτη RA II[α**]		Μελέτη RA III[α**]	
	Εικονικό φάρμακο/ MTX[γ] n=60	Adalimumab[β]/ MTX[γ] n=63	Εικονικό φάρμακο n=110	Adalimumab[β] n=113	Εικονικό φάρμακο/ MTX[γ] n=200	Adalimumab[β]/ MTX[γ] n=207
ACR 20						
6 μήνες	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 μήνες	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 μήνες	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 μήνες	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 μήνες	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 μήνες	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	4,5%	23,2%

[α] Μελέτη RA I σε 24 εβδομάδες, μελέτη RA II σε 26 εβδομάδες και μελέτη RA III σε 24 και 52 εβδομάδες

[β] 40 mg adalimumab χορηγούμενα κάθε δεύτερη εβδομάδα

[γ] MTX = μεθοτρεξάτη

[**] p<0,01, adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

Στις μελέτες RA I–IV, όλα τα μεμονωμένα στοιχεία των κριτηρίων ανταπόκρισης κατά ACR [αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και του άλγους από τον γιατρό και τον ασθενή, τιμές δείκτη ανικανότητας (HAQ) και επίπεδα CRP (mg/dl)] βελτιώθηκαν στις 24 ή 26 εβδομάδες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη RA III, οι βελτιώσεις αυτές διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA III, οι περισσότεροι ασθενείς που είχαν ACR ανταπόκριση διατήρησαν την ανταπόκριση όταν παρακολουθήθηκαν μέχρι και 10 χρόνια. Από 207 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, 114 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 5 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 86 ασθενείς (75,4%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 72 ασθενείς (63,2%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 41 ασθενείς (36%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70. Από 207 ασθενείς, 81 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 10 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 64 ασθενείς (79,0%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 56 ασθενείς (69,1%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 43 ασθενείς (53,1%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70.

Στη μελέτη RA IV, η ανταπόκριση ACR 20 των ασθενών που έλαβαν adalimumab μαζί με τη συνήθη θεραπεία, ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με τη συνήθη θεραπεία (p<0,001).

Στις μελέτες RA I–IV, οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ανταποκρίσεις ACR 20 και 50 συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ήδη από την πρώτη ή τη δεύτερη εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη RA V σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη, η θεραπεία συνδυασμού με adalimumab και μεθοτρεξάτη οδήγησε σε γρηγορότερες και σημαντικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις ACR από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη την εβδομάδα 52 και οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν την εβδομάδα 104 (βλ. πίνακα 9).

Πίνακας 9: Ανταποκρίσεις ACR στη μελέτη RA V (ποσοστό ασθενών)

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

[α] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U.

[β] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U

[γ] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με adalimumab και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA V, τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR διατηρήθηκαν όταν παρακολουθήθηκαν για διάστημα έως 10 χρόνια. Από 542 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, 170 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 10 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 154 ασθενείς (90,6%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 127 ασθενείς (74,7%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 102 ασθενείς (60,0%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70.

Την εβδομάδα 52, το 42,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση [DAS28 (CRP) <2,6] συγκριτικά με το 20,6% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία και το 23,4% των ασθενών που έλαβαν adalimumab ως μονοθεραπεία. Η θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης ήταν τόσο κλινικά όσο και στατιστικά ανώτερη από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη (p<0,001) και τη μονοθεραπεία με adalimumab (p<0,001) ως προς την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ανταπόκριση για τις δύο μονοθεραπείες ήταν παρόμοια (p=0,447). Από τους 342 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με adalimumab ή θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης οι οποίοι συμμετείχαν στην ανοικτή μελέτη επέκτασης, 171 ασθενείς συμπλήρωσαν 10 χρόνια θεραπείας με adalimumab. Μεταξύ αυτών, 109 άτομα (63,7%) έχουν αναφερθεί να βρίσκονται σε ύφεση στα 10 χρόνια.

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη RA III, όπου οι ασθενείς που λάμβαναν adalimumab είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσης διάρκειας περίπου 11 ετών, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) και των επιμέρους δεικτών του, της βαθμολογίας των διαβρώσεων και της βαθμολογίας της στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος (JSN). Οι ασθενείς που λάμβαναν adalimumab/μεθοτρεξάτη έδειξαν σημαντικά μικρότερη ακτινολογική εξέλιξη από τους ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία στους 6 και 12 μήνες (βλ. πίνακα 10).

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA III, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης διατηρήθηκε για 8 και 10 χρόνια σε μία υποομάδα ασθενών. Στα 8 χρόνια, 81 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά. Από αυτούς, 48 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την αρχική βαθμολογία αναφοράς του τροποποιημένου Total Sharp Score (mTSS) της τάξεως του 0,5 ή λιγότερο. Στα 10 χρόνια, 79 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά. Μεταξύ

αυτών, 40 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την αρχική βαθμολογία αναφοράς του τροποποιημένου Total Sharp Score (mTSS) της τάξεως του 0,5 ή λιγότερο.

Πίνακας 10: Ακτινολογικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 12 μηνών στη μελέτη RA III

	Εικονικό φάρμακο/MTX[α]	**Adalimumab/MTX 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα**	**Εικονικό φάρμακο/MTX-Adalimumab/MTX (95% διάστημα εμπιστοσύνης[β])**	**Τιμή p**
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	<0,001[γ]
Βαθμολογία διαβρώσεων	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
Βαθμολογία JSN[δ]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[α] μεθοτρεξάτη
[β] Διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για τις διαφορές στις βαθμολογίες μεταβολής μεταξύ μεθοτρεξάτης και adalimumab.
[γ] Βάσει ανάλυσης κατάταξης
[δ] Στένωση του μεσάρθριου διαστήματος

Στη μελέτη RA V, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (βλ. πίνακα 11).

Πίνακας 11: Ακτινολογικές μέσες μεταβολές την εβδομάδα 52 στη μελέτη RA V

	MTX n=257 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	**Adalimumab n=274 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)**	**Adalimumab/MTX n=268 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)**	**Τιμή p[α]**	**Τιμή p[β]**	**Τιμή p[γ]**
Total Sharp Score	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Βαθμολογία διαβρώσεων	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Βαθμολογία JSN	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	<0,001	0,0037	0,151

[α] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U.
[β] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U
[γ] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με adalimumab και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U

Μετά από 52 και 104 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό ασθενών χωρίς εξέλιξη (μεταβολή από την έναρξη του τροποποιημένου Total Sharp Score ≤0,5) ήταν σημαντικά υψηλότερο με τη θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης (63,8% και 61,2%, αντίστοιχα) συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (37,4% και 33,5% αντίστοιχα, p<0,001) και με το adalimumab ως μονοθεραπεία (50,7%, p<0,002 και 44,5%, p<0,001, αντίστοιχα).

Στην ανοικτή φάση επέκτασης για τη μελέτη RA V, η μέση μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score από την έναρξη έως το έτος 10 ήταν 10,8, 9,2 και 3,9 σε ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, μονοθεραπεία με adalimumab και θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ήταν 31,3%, 23,7% και 36,7%, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής και λειτουργικότητα

Η σχετιζόμενη με την υγεία και τη λειτουργικότητα ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον βαθμό αναπηρίας του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας (HAQ) στις τέσσερις επαρκείς και καλώς ελεγχόμενες αρχικές δοκιμές, και ήταν ένα προκαθορισμένο πρωτεύον τελικό σημείο την εβδομάδα 52 της μελέτης RA III. Όλες οι δόσεις/σχήματα του adalimumab στις τέσσερις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στον δείκτη αναπηρίας του HAQ από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το μήνα 6 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη μελέτη RA III την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα από το Short Form Health Survey (SF-36) για όλες τις δόσεις/σχήματα του adalimumab στις τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά, με στατιστικά σημαντικές περιληπτικές βαθμολογίες σωματικών παραμέτρων (PCS), όπως και με στατιστικά σημαντικές βαθμολογίες των παραμέτρων του πόνου και της ζωτικότητας για τη δόση των 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της κόπωσης, όπως μετράται από τη λειτουργική εκτίμηση της βαθμολογίας της θεραπείας χρόνιας νόσου (FACIT) παρατηρήθηκε και στις τρεις μελέτες όπου αξιολογήθηκε η παράμετρος αυτή (μελέτες RA I, III, IV).

Στη μελέτη RA III, οι περισσότεροι ασθενείς που πέτυχαν βελτίωση της λειτουργικότητας και συνέχισαν τη θεραπεία διατήρησαν τη βελτίωση έως και την εβδομάδα 520 (120 μήνες) ανοικτής θεραπείας. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετρήθηκε έως την εβδομάδα 156 (36 μήνες) και η βελτίωση διατηρήθηκε στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Στη μελέτη RA V, σημειώθηκε μεγαλύτερη βελτίωση ($p<0,001$) στον δείκτη αναπηρίας του HAQ και στα αποτελέσματα της σωματικής παραμέτρου του SF-36 για τη θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης *έναντι* μονοθεραπείας μεθοτρεξάτης την εβδομάδα 52, η οποία διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 104. Μεταξύ των 250 ασθενών που ολοκλήρωσαν την ανοιχτή μελέτη επέκτασης, οι βελτιώσεις στη λειτουργικότητα διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων θεραπείας.

Ψωρίαση κατά πλάκας στους ενήλικες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab μελετήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας (≥10% επιφάνειας σώματος (BSA) και PASI ≥12 ή ≥10), οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες. Το 73% των ασθενών που συμμετείχε σε μελέτες ψωρίασης I και II είχε λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab μελετήθηκαν επίσης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας με ταυτόχρονη ψωρίαση παλαμών/πελμάτων, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (μελέτη ψωρίασης III).

Η μελέτη ψωρίασης I (REVEAL) αξιολόγησε 1 212 ασθενείς σε τρεις περιόδους θεραπείας. Την Περίοδο Α, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε μια αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν τουλάχιστον ανταπόκριση PASI 75 (βελτίωση βαθμολογίας PASI τουλάχιστον κατά 75% σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα) συμπεριλήφθηκαν στην περίοδο Β και έλαβαν ανοικτή θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι ασθενείς που διατήρησαν ανταπόκριση ≥PASI 75 την εβδομάδα 33 και είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ενεργό θεραπεία την περίοδο Α, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου την Περίοδο Γ, ώστε να λάβουν είτε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα είτε εικονικό φάρμακο για 19 επιπλέον εβδομάδες. Σε όλες τις ομάδες θεραπείας, η μέση βαθμολογία PASI κατά την έναρξη ήταν 18,9 και η βαθμολογία έναρξης Physician Global Assessment (PGA) κυμαινόταν από «μέτρια» (53% των ασθενών που συμμετείχαν) έως «σοβαρή» (41%) έως «πολύ σοβαρή» (6%) νόσος.

Η μελέτη ψωρίασης II (CHAMPION) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab *έναντι* της μεθοτρεξάτης και του εικονικού φαρμάκου σε 271 ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο, MTX σε αρχική δόση 7,5 mg και ακολούθως αυξημένες δόσεις μέχρι την εβδομάδα 12 με μέγιστη δόση 25 mg είτε adalimumab σε αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) για

16 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τα οποία συγκρίνουν το adalimumab και τη MTX για πάνω από 16 εβδομάδες θεραπείας. Στους ασθενείς που λάμβαναν MTX και πέτυχαν ανταπόκριση ≥PASI 50 την εβδομάδα 8 και/ή την εβδομάδα 12 δεν έγιναν επιπρόσθετες αυξήσεις δόσης. Σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες, τα μέσα αρχικά επίπεδα ανταπόκρισης PASI ήταν 19,7 και τα αρχικά επίπεδα PGA κυμαίνονται από «ήπια» (<1%) έως «μέτρια» (48%) έως «σοβαρή» (46%) έως «πολύ σοβαρή» (6%).

Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε όλες τις μελέτες ψωρίασης Φάσης 2 και Φάσης 3 κρίθηκαν κατάλληλοι για ένταξη σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης, όπου το adalimumab χορηγήθηκε για τουλάχιστον 108 επιπλέον εβδομάδες.

Στις μελέτες ψωρίασης I και II, ένα πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 από τα αρχικά επίπεδα μέχρι την εβδομάδα 16 (βλέπε πίνακες 12 και 13).

Πίνακας 12: Μελέτη Ps I (REVEAL) – εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=814 n (%)**
≥PASI 75[α]	26 (6,5)	578 (70,9)[β]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[β]
PGA: Καθαρό δέρμα/ελάχιστη νόσος	17 (4,3)	506 (62,2)[β]

[α] Το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση PASI 75 υπολογίστηκε ως ποσοστό προσαρμοσμένο ανά κέντρο

[β] p<0,001, adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

Πίνακας 13: Μελέτη Ps II (CHAMPION) – εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[α, β]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[γ, δ]
PGA: Καθαρό δέρμα/ελάχιστη νόσος	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[α, β]

[α] p<0,001 adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

[β] p<0,001 adalimumab *έναντι* μεθοτρεξάτης

[γ] p<0,01 adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

[δ] p<0,05 adalimumab *έναντι* μεθοτρεξάτης

Στη μελέτη ψωρίασης I, το 28% των ασθενών που είχαν ανταπόκριση PASI 75 και τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στο εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 33 σε σχέση με το 5% των ασθενών οι οποίοι συνέχισαν το adalimumab, p<0,001, παρουσίασαν «απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης» (δείκτης PASI μετά την εβδομάδα 33 και κατά τη διάρκεια ή πριν την εβδομάδα 52 που οδήγησε σε ανταπόκριση <PASI 50 σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα με ελάχιστη αύξηση 6 βαθμών στον δείκτη PASI σε σχέση με την εβδομάδα 33). Από τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης μετά την εκ νέου τυχαιοποίηση σε εικονικό φάρμακο και οι οποίοι τότε εντάχθηκαν στην ανοικτή δοκιμή επέκτασης, το 38% (25/66) και το 55% (36/66) παρουσίασαν εκ νέου ανταπόκριση PASI 75 μετά από 12 και 24 εβδομάδες εκ νέου θεραπείας, αντίστοιχα.

Συνολικά 233 ασθενείς που είχαν ανταπόκριση PASI 75 την εβδομάδα 16 και την εβδομάδα 33 έλαβαν συνεχή θεραπεία με adalimumab επί 52 εβδομάδες στη μελέτη ψωρίασης I, και συνέχισαν το adalimumab στην ανοικτή δοκιμή επέκτασης. Τα ποσοστά ανταπόκρισης PASI 75 και καθαρό δέρμα ή ελάχιστη νόσος κατά PGA σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 74,7% και 59,0%, αντίστοιχα, μετά από επιπλέον 108 εβδομάδες ανοικτής θεραπείας (συνολικά 160 εβδομάδες). Σε μια ανάλυση στην οποία οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή έλλειψης αποτελεσματικότητας ή που έλαβαν κλιμάκωση της δόσης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι, τα ποσοστά ανταπόκρισης PASI 75 και καθαρό δέρμα ή ελάχιστη νόσος κατά PGA σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 69,6% και 55,7%, αντίστοιχα, μετά από επιπλέον 108 εβδομάδες ανοικτής θεραπείας (συνολικά 160 εβδομάδες).

Συνολικά 347 ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση συμμετείχαν σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης με σκοπό την αξιολόγηση της απόσυρσης και της επαναθεραπείας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης, τα συμπτώματα της ψωρίασης επέστρεψαν με την πάροδο του χρόνου με μέσο χρόνο υποτροπής περίπου 5 μήνες (μείωση του PGA σε «μέτρια» ή σοβαρή νόσο). Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν παρουσίασε υποτροπή (rebound) κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης. Συνολικά το 76,5% (218/285) των ασθενών οι οποίοι εισήλθαν στην περίοδο εκ νέου θεραπείας είχε μια ανταπόκριση «καθαρό δέρμα» ή «ελάχιστη νόσος» κατά PGA μετά από 16 εβδομάδες εκ νέου θεραπείας, ανεξάρτητα από το εάν υποτροπίασαν κατά την απόσυρση [69,1% (123/178) και 88,8% (95/107) ήταν ασθενείς που υποτροπίασαν και που δεν υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης, αντίστοιχα]. Ένα παρόμοιο προφίλ ασφαλείας παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια επαναθεραπείας όπως πριν την απόσυρση.

Σημαντικές βελτιώσεις την εβδομάδα 16 από την έναρξη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (μελέτες I και II) και τη MTX (Μελέτη II) επιτεύχθηκαν στο DLQI (Dermatology Life Quality Index). Στη μελέτη I, οι βελτιώσεις στις σωματικές και ψυχολογικές παραμέτρους του SF-36 ήταν επίσης σημαντικές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης, για τους ασθενείς στους οποίους η δόση κλιμακώθηκε από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε 40 mg κάθε εβδομάδα εξαιτίας ανταπόκρισης PASI κάτω από το 50%, το 26,4% (92/349) και το 37,8% (132/349) των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 την εβδομάδα 12 και 24, αντίστοιχα.

Στη μελέτη ψωρίασης III (REACH) συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab *έναντι* του εικονικού φαρμάκου σε 72 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας και ψωρίαση παλαμών και/ή πελμάτων. Οι ασθενείς έλαβαν μια αρχική δόση 80 mg adalimumab ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) ή εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες. Την εβδομάδα 16, ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν adalimumab πέτυχε «καθαρό δέρμα» ή «σχεδόν καθαρό δέρμα» κατά PGA στις παλάμες και/ή στα πέλματα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [30,6% *έναντι* 4,3%, αντίστοιχα (P=0,014)].

Στη μελέτη ψωρίασης IV συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab *έναντι* του εικονικού φαρμάκου σε 217 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωριασική ονυχία. Οι ασθενείς έλαβαν μια αρχική δόση 80 mg adalimumab ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) ή εικονικό φάρμακο για 26 εβδομάδες, ακολουθούμενο από ανοικτή θεραπεία με adalimumab για 26 επιπλέον εβδομάδες. Οι αξιολογήσεις της ψωριασικής ονυχίας περιλάμβαναν τον τροποποιημένο Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωριασικής Ονυχίας (mNAPSI), τη Συνολική Εκτίμηση του Γιατρού για την Ψωριασική Ονυχία (PGA-F) και τον Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωριασικής Ονυχίας (NAPSI) (βλ. πίνακα 14). Το adalimumab επέδειξε θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με ψωριασική ονυχία με διαφορετικές εκτάσεις δερματικών βλαβών [BSA≥10% (60% των ασθενών) και BSA<10% και ≥5% (40% των ασθενών)].

Πίνακας 14: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας μελέτης Ps IV στις 16, 26 και 52 εβδομάδες

Τελικό σημείο	**Εβδομάδα 16 Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο**		**Εβδομάδα 26 Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο**		**Εβδομάδα 52 Ανοικτής επισήμανσης**
	Εικονικό φάρμακο N=108	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=109**	**Εικονικό φάρμακο N=108**	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=109**	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=80**
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[α]	3,4	46,6[α]	65,0
Καθαρό δέρμα/ελάχιστη νόσος κατά PGA-F και βελτίωση ≥2 βαθμούς (%)	2,9	29,7[α]	6,9	48,9[α]	61,3
Ποσοστιαία μεταβολή στη συνολική βαθμολογία του δείκτη ψωριασικής ονυχίας NAPSI (%)	−7,8	−44,2[α]	−11,5	−56,2[α]	−72,2

[α] p<0,001, adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

Οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab έδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις την εβδομάδα 26 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στη βαθμολογία του δείκτη DLQI.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα ενηλίκων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS) που παρουσίαζαν δυσανεξία, είχαν αντένδειξη ή εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον μια 3-μηνη δοκιμή συστηματικής αντιβιοτικής θεραπείας. Οι ασθενείς στις μελέτες HS-I και HS-II είχαν νόσο Hurley Σταδίου II ή III με τουλάχιστον 3 αποστήματα ή φλεγμονώδη οζίδια.

Στη μελέτη HS-I (PIONEER I) αξιολογήθηκαν 307 ασθενείς σε 2 περιόδους θεραπείας. Την περίοδο Α, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 160 mg την εβδομάδα 0, 80 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg κάθε εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 11. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χρήση αντιβιοτικών. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που είχαν λάβει adalimumab την περίοδο Α τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στην περίοδο Β σε 1 από τις 3 ομάδες θεραπείας (adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα, adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ή εικονικό φάρμακο από την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 35). Οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο την περίοδο Α, ορίστηκε να λάβουν adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα την περίοδο Β.

Η μελέτη HS-II (PIONEER II) αξιολόγησε 326 ασθενείς σε δύο περιόδους θεραπείας. Την περίοδο Α, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 160 mg την εβδομάδα 0, 80 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg κάθε εβδομάδα, ξεκινώντας από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 11. Το 19,3% των ασθενών συνέχισε την από του στόματος αντιβιοτική θεραπεία που λάμβανε κατά την έναρξη της μελέτης. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που είχαν λάβει adalimumab την περίοδο Α τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στην Περίοδο Β σε 1 από τις 3 ομάδες θεραπείας (adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα, adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ή εικονικό φάρμακο από την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 35). Οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο την περίοδο Α, έλαβαν εικονικό φάρμακο την περίοδο Β.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες HS-I και HS-II είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης στην οποία χορηγούνταν adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα. Ο μέσος χρόνος έκθεσης στον adalimumab πληθυσμό ήταν 762 ημέρες. Και στις 3 μελέτες οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν τοπικό αντισηπτικό σαπούνι καθημερινά.

Κλινική ανταπόκριση

Η μείωση των φλεγμονωδών βλαβών και η αποφυγή της επιδείνωσης των αποστημάτων και των παραγωγικών συριγγίων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον Δείκτη Κλινικής Ανταπόκρισης στη Διαπυητική Ιδρωταδενίτιδα (HiSCR, μείωση τουλάχιστον κατά 50% του συνολικού αριθμού των αποστημάτων και των φλεγμονωδών οζιδίων χωρίς αύξηση του αριθμού των αποστημάτων και χωρίς αύξηση του αριθμού των παραγωγικών συριγγίων, σε σχέση με τον αριθμό τους στην έναρξη της μελέτης). Η μείωση του συνδεόμενου με τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα άλγους αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια Αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης σε ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη με αρχική τιμή 3 ή μεγαλύτερη, σε μια 11-βαθμη κλίμακα.

Την εβδομάδα 12, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου πέτυχε HiSCR. Την εβδομάδα 12, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών της μελέτης HS-II παρουσίασε κλινικά σημαντική μείωση του συνδεόμενου με τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα άλγους (βλ. πίνακα 15). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο έξαρσης της νόσου κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

Πίνακας 15: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις 12 εβδομάδες, μελέτες HS I και II

	Μελέτη HS I		**Μελέτη HS II**	
	Εικονικό φάρμακο	**Adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα**	**Εικονικό φάρμακο**	**Adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα**
Κλινική ανταπόκριση στη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HiSCR)[α]	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)[*]	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)[***]
≥30% μείωση στο δερματικό άλγος[β]	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 *έναντι* εικονικού φαρμάκου

[α] Μεταξύ όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών.

[β] Μεταξύ των ασθενών με αξιολόγηση δερματικού άλγους σχετιζόμενου με HS ≥3, βάσει αριθμητικής κλίμακας αξιολόγησης 0–10, 0 = καθόλου δερματικό άλγος, 10 = δερματικό άλγος όσο χειρότερο μπορείτε να φανταστείτε.

Η θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο επιδείνωσης των αποστημάτων και των παραγωγικών συριγγίων. Σχεδόν ο διπλάσιος αριθμός των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο τις πρώτες 12 εβδομάδες των μελετών HS-I και HS-II, συγκριτικά με τους ασθενείς που μετείχαν στην ομάδα του adalimumab, παρουσίασαν επιδείνωση των αποστημάτων (23,0% έναντι 11,4%, αντίστοιχα) και των παραγωγικών συριγγίων (30,0% έναντι 13,9%, αντίστοιχα).

Μεγαλύτερη βελτίωση κατά την εβδομάδα 12 από την έναρξη της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρουσιάστηκε στην ειδική για το δέρμα σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, όπως μετράται με τον Δερματολογικό δείκτη ποιότητας ζωής (DLQI, μελέτες HS-I και HS-II), στη γενική ικανοποίηση των ασθενών από τη φαρμακευτική αγωγή, όπως μετράται με το Ερωτηματολόγιο Ικανοποίησης από τη φαρμακευτική αγωγή (TSQM, μελέτες HS-I και HS-II), και στη σωματική υγεία, όπως μετράται από τη συνολική βαθμολογία των συνιστωσών του SF-36 για τη σωματική υγεία (μελέτη HS-I).

Σε ασθενείς με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση στο adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως την εβδομάδα 12, το ποσοστό HiSCR την εβδομάδα 36 ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που συνέχισαν την εβδομαδιαία λήψη adalimumab συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους η συχνότητα της δόσης μειώθηκε σε κάθε δεύτερη εβδομάδα, ή τους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία (βλ. πίνακα 16).

Πίνακας 16: Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν HiSCRb τις εβδομάδες 24 και 36 μετά την εκ νέου ανάθεση θεραπείας από εβδομαδιαία δόση adalimumab την εβδομάδα 12

	Εικονικό φάρμακο (διακοπή θεραπείας) N=73	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=70**	**Adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα N=70**
Εβδομάδα 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Εβδομάδα 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[α] Ασθενείς με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση στο adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως έπειτα από 12 εβδομάδες θεραπείας.

[β] Οι ασθενείς που πληρούσαν τα οριζόμενα από το πρωτόκολλο κριτήρια απώλειας της ανταπόκρισης ή μη βελτίωσης έπρεπε υποχρεωτικά να διακόψουν τη συμμετοχή τους στις μελέτες και θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι.

Μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση την εβδομάδα 12 και οι οποίοι έλαβαν συνεχή εβδομαδιαία θεραπεία με adalimumab, το ποσοστό HiSCR την εβδομάδα 48 ήταν 68,3% και την εβδομάδα 96 ήταν 65,1%. Η μακροπρόθεσμη θεραπεία με adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως για 96 εβδομάδες δεν κατέδειξε νέα ευρήματα σχετιζόμενα με την ασφάλεια.

Μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία με adalimumab την εβδομάδα 12 στις μελέτες HS-I και HS-II, το ποσοστό HiSCR 12 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της χορήγησης adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως επέστρεψε σε επίπεδα παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν πριν από τη διακοπή (56,0%).

Νόσος του Crohn ενηλίκων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε περισσότερους από 1.500 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn [Crohn's Disease Activity (CDAI) ≥220 και ≤450] σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Συγχορήγηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπηκαν και το 80% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από τα παραπάνω φαρμακευτικά προϊόντα..

Η επαγωγή της κλινικής ύφεσης (οριζόμενη ως CDAI <150) αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες, τη μελέτη CD I (CLASSIC I) και τη μελέτη CD II (GAIN). Στη μελέτη CD I, 299 ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά TNF-ανταγωνιστής τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις ομάδες θεραπείας: εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2. Στη μελέτη CD II, 325 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν ή εμφάνισαν δυσανεξία στο infliximab τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2. Οι ασθενείς που δεν είχαν πρωτογενή κλινική ανταπόκριση αποκλείστηκαν από τη μελέτη και επομένως αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω.

Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε στη μελέτη CD III (CHARM). Στη μελέτη CD III, 854 ασθενείς έλαβαν σε ανοιχτή χορήγηση 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 4 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, είτε σε 40 mg κάθε εβδομάδα, είτε σε εικονικό φάρμακο με συνολική διάρκεια μελέτης 56 εβδομάδων. Οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση (μείωση CDAI ≥70) την εβδομάδα 4 κατηγοριοποιήθηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά από αυτούς οι οποίοι δεν είχαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4. Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών επιτράπηκε μετά την εβδομάδα 8.

Η επαγωγή της ύφεσης στη μελέτη CD I και τη μελέτη CD II, καθώς και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον πίνακα 17.

Πίνακας 17: Επαγωγή της κλινικής ύφεσης και της ανταπόκρισης (ποσοστό ασθενών)

	Μελέτη CD I: ασθενείς πρωτοθεραπευόμενοι με infliximab			**Μελέτη CD II: ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν infliximab**	
	Εικονικό φάρμακο N=74	**Adalimumab 80/40 mg N=75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Εικονικό φάρμακο N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Εβδομάδα 4					
Κλινική ύφεση	12%	24%	36%*	7%	21%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Όλες οι τιμές p είναι συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

* p<0,001

** p<0,01

Παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης παρατηρήθηκαν για τα 160/80 mg και 80/40 mg αρχικά σχήματα την εβδομάδα 8 και παρατηρήθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που έλαβε 160/80 mg.

Στη μελέτη CD III, την εβδομάδα 4, το 58% (499/854) των ασθενών είχαν κλινική ανταπόκριση και αξιολογήθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση. Από τους ασθενείς που παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4, το 48% είχαν εκτεθεί στο παρελθόν σε άλλον TNF-ανταγωνιστή. Η διατήρηση της ύφεσης και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον πίνακα 18. Τα ποσοστά της κλινικής ύφεσης παρέμειναν σχετικά σταθερά ανεξαρτήτως προηγούμενης έκθεσης σε TNF-ανταγωνιστές.

Οι νοσηλείες και οι χειρουργικές επεμβάσεις σχετιζόμενες με τη νόσο ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένες με το adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 56.

Πίνακας 18: Διατήρηση της κλινικής ύφεσης και της ανταπόκρισης (ποσοστό ασθενών)

	Εικονικό φάρμακο	**40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα**	**40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα**
Εβδομάδα 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Κλινική ύφεση	17%	40%*	47%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	27%	52%*	52%*
Ασθενείς σε ύφεση χωρίς τη χρήση στεροειδών ≥90 ημέρες[α]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Εβδομάδα 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Κλινική ύφεση	12%	36%*	41%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	17%	41%*	48%*
Ασθενείς σε ύφεση χωρίς τη χρήση στεροειδών ≥90 ημέρες[α]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών με το adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

** p<0,02 για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών με το adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

[α] Από αυτούς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 4, το 43% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης adalimumab ανταποκρίθηκαν μέχρι την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το 30%

που έλαβαν δόση συντήρησης με εικονικό φάρμακο. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μερικοί ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4, ωφελούνται από τη συνέχιση της θεραπείας συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η θεραπεία που συνεχίστηκε μετά τις 12 εβδομάδες δεν οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες ανταποκρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

117/276 ασθενείς από τη μελέτη CD I και 272/777 ασθενείς από μελέτες CD II και III παρακολουθήθηκαν για τουλάχιστον 3 χρόνια της θεραπείας ανοικτής επέκτασης (open-label) με adalimumab. 88 και 189 ασθενείς αντίστοιχα, συνέχισαν να είναι σε κλινική ύφεση. Η κλινική ανταπόκριση (CR-100) διατηρήθηκε σε 102 και 233 ασθενείς, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής

Στις μελέτες CD I και CD II, επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του ειδικού ερωτηματολογίου για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBDQ) την εβδομάδα 4 σε ασθενείς τυχαιοποιημένους σε adalimumab 80/40 mg και 160/80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και επίσης παρατηρήθηκε τις εβδομάδες 26 και 56 στη μελέτη CD III μεταξύ των ομάδων θεραπείας που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ραγοειδίτιδα ενηλίκων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με μη λοιμώδη ενδιάμεση ραγοειδίτιδα, οπίσθια ραγοειδίτιδα και πανραγοειδίτιδα, με εξαίρεση τους ασθενείς με μεμονωμένη πρόσθια ραγοειδίτιδα, σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (UV I και II). Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Επιτρέπονταν ταυτόχρονες σταθερές δόσεις ενός μη-βιολογικού ανοσοκατασταλτικού.

Η Μελέτη UV I αξιολόγησε 217 ασθενείς με ενεργό ραγοειδίτιδα παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (από στόματος πρεδνιζόνη σε δόση 10 έως 60 mg/ημέρα). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για 2 εβδομάδες τυποποιημένη δόση πρεδνιζόνης 60 mg/ημέρα κατά την έναρξη της μελέτης, ακολουθούμενη από ένα υποχρεωτικό χρονοδιάγραμμα σταδιακής μείωσης, με πλήρη διακοπή των κορτικοστεροειδών μέχρι την εβδομάδα 15.

Η μελέτη UV II αξιολόγησε 226 ασθενείς με ανενεργό ραγοειδίτιδα που απαιτούν χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή (10–35 mg/ημέρα από στόματος πρεδνιζόνη) κατά την έναρξη για τον έλεγχο της νόσου τους. Οι ασθενείς στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ένα υποχρεωτικό πρόγραμμα σταδιακής μείωσης, με πλήρη διακοπή των κορτικοστεροειδών μέχρι την εβδομάδα 19.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν ο «χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας». Η αποτυχία της θεραπείας ορίσθηκε από το αποτέλεσμα πολλών συνιστωσών που βασίζεται στις φλεγμονώδεις χοριοαμφιβληστροειδικές και/ή φλεγμονώδεις αγγειακές βλάβες του αμφιβληστροειδούς, στη βαθμολογία κυττάρων στον πρόσθιο θάλαμο (AC), στη θόλωση του υαλοειδούς σώματος (VH) και την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA).

Οι ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν τις μελέτες UV I και UV II ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μια μη-ελεγχόμενη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης με αρχικά σχεδιασμένη διάρκεια 78 εβδομάδων. Στους ασθενείς επιτράπηκε να συνεχίσουν τη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης πέραν της Εβδομάδας 78 έως ότου είχαν πρόσβαση στο adalimumab.

Κλινική ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα και από τις δύο μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου αποτυχίας της θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab *έναντι* των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. πίνακα 19). Αμφότερες οι μελέτες κατέδειξαν μια πρώιμη και παρατεταμένη επίδραση του adalimumab στο ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας *έναντι* του εικονικού φαρμάκου (βλ. εικόνα 1).

Πίνακας 19: Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στις Μελέτες UV I και UV II

Ανάλυση Θεραπεία	N	N αποτυχίας (%)	Διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία (μήνες)	HR[α]	CI 95% για HR[α]	Τιμή *p*[β]
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας την εβδομάδα 6 ή μετά στη μελέτη UV I						
Πρωτεύουσα ανάλυση (ITT)						
Εικονικό φάρμακο	107	84 (78,5)	3,0	–	–	–
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	<0,001
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας την εβδομάδα 2 ή μετά στη μελέτη UV II						
Πρωτεύουσα ανάλυση (ITT)						
Εικονικό φάρμακο	111	61 (55,0)	8,3	–	–	–
Adalimumab	115	45 (39,1)	NEc	0,57	0,39, 0,84	0,004

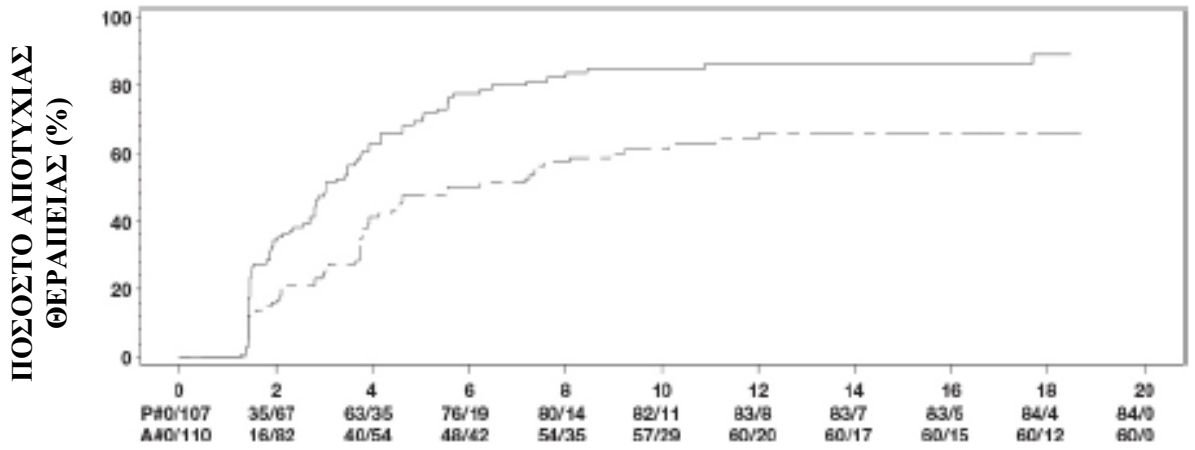
Σημείωση: Η αποτυχία θεραπείας την εβδομάδα 6 ή μετά (Μελέτη UV I) ή την εβδομάδα 2 ή μετά (Μελέτη UV II), υπολογίστηκε ως συμβάν. Οι αποχωρήσεις για λόγους διαφορετικούς από την αποτυχία της θεραπείας λογοκρίθηκαν τη στιγμή της αποχώρησης.

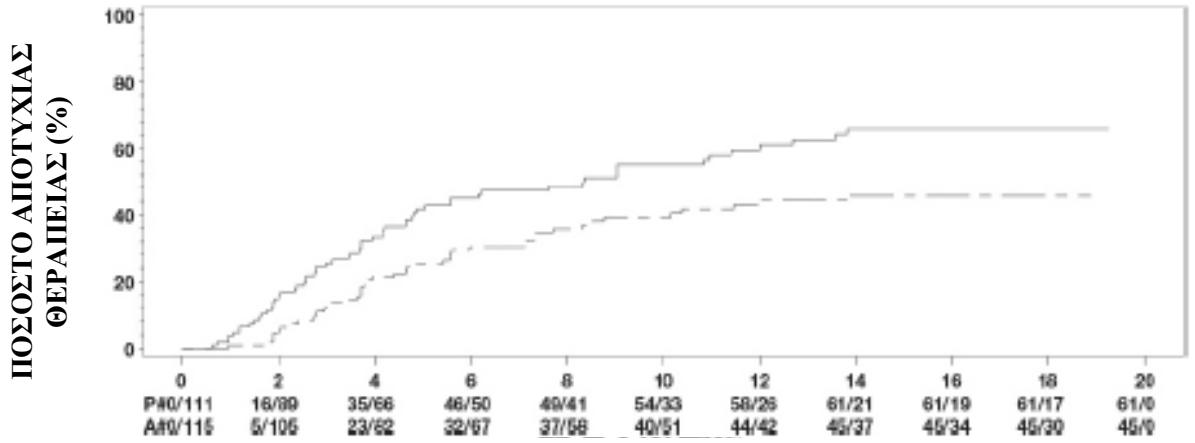
[α] HR του adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου από παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων με τη θεραπεία ως παράγοντα.

[β] Αμφίπλευρη τιμή *P* από δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης.

[γ] NE = μη εκτιμήσιμο. Λιγότεροι από το ήμισυ των ασθενών σε κίνδυνο παρουσίασαν κάποιο συμβάν.

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας την Εβδομάδα 6 ή μετά (Μελέτη UV I) ή την Εβδομάδα 2 ή μετά(Μελέτη UV II)





Σημείωση: P# = Εικονικό φάρμακο (αριθμός συμβάντων/αριθμός σε κίνδυνο), A# = adalimumab (αριθμός συμβάντων/αριθμός σε κίνδυνο).

Στη μελέτη UV I παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ του adalimumab *έναντι* του εικονικού φαρμάκου για κάθε συνιστώσα ορισμού της αποτυχίας της θεραπείας. Στη μελέτη UV II, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο για την οπτική οξύτητα, αλλά οι άλλες συνιστώσες ήταν αριθμητικά υπέρ του adalimumab.

Από τους 424 ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στις μη ελεγχόμενες μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης UV I και UV II, 60 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως ακατάλληλοι (π.χ. λόγω αποκλίσεων ή λόγω δευτερογενών επιπλοκών διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, εξαιτίας χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη ή εκτομής υαλώδους σώματος) και αποκλείστηκαν από την πρωτογενή ανάλυση της αποτελεσματικότητας. Από τους 364 εναπομείναντες ασθενείς, 269 αξιολογήσιμοι ασθενείς (74%) έφτασαν στις 78 εβδομάδες θεραπείας ανοιχτής φάσης με adalimumab. Βάσει της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων, 216 (80,3%) ήταν σε ύφεση (μη ενεργές φλεγμονώδεις βλάβες, βαθμολόγηση κυττάρων AC ≤0,5+, βαθμολόγηση VH ≤0,5+) με ταυτόχρονη χορήγηση δόσης στεροειδούς ≤7,5 mg ημερησίως, και 178 (66,2%) ήταν σε ύφεση χωρίς στεροειδή. Η BCVA είτε βελτιώθηκε είτε διατηρήθηκε (<αλλοίωση 5 γραμμάτων) στο 88,6% των οφθαλμών την Εβδομάδα 78. Τα δεδομένα πέρα από της Εβδομάδας 78 γενικώς συμβάδιζαν με αυτά τα αποτελέσματα, αλλά ο αριθμός των εντεταγμένων ασθενών μειώθηκε ύστερα από αυτό το χρονικό διάστημα. Συνολικά, μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν την μελέτη, το 18% διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, και το 8% εξαιτίας ανεπαρκούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με adalimumab.

Ποιότητα ζωής

Οι παράμετροι αυτοαξιολόγησης των ασθενών σχετικά με τη λειτουργία της όρασης μετρήθηκαν και στις δύο κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας το NEI VFQ-25. Το adalimumab υπερίσχυσε αριθμητικά στην πλειονότητα των επιμέρους βαθμολογιών με στατιστικά σημαντικές μέσες διαφορές για τη γενική όραση, το οφθαλμικό άλγος, την κοντινή όραση, την ψυχική υγεία και τη συνολική βαθμολογία στη μελέτη UV I και για τη γενική όραση και την ψυχική υγεία στη μελέτη UV II. Το adalimumab δεν υπερίσχυσε αριθμητικά στις επιδράσεις που σχετίζονταν με την αντίληψη των χρωμάτων στη μελέτη UV I και για την αντίληψη των χρωμάτων, την περιφερική όραση και την κοντινή όραση στη μελέτη UV II.

Ανοσογονικότητα

Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του adalimumab συνδέεται με αυξημένη κάθαρση και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab. Δεν υπάρχει εμφανής συσχετισμός μεταξύ της παρουσίας των αντισωμάτων έναντι του adalimumab και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επειδή οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες ανά προϊόν, η σύγκριση του ποσοστού αντισωμάτων έναντι εκείνων σε άλλα προϊόντα δεν είναι κατάλληλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (JIA)

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (pJIA)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε δύο μελέτες (pJIA I και II) σε παιδιά με ενεργό πολυαρθρική ή πολυαρθρικής πορείας νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα οποία είχαν μια ποικιλία τύπων εμφάνισης νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (JIA) (πιο συχνά πολυαρθρίτιδα με αρνητικό ή θετικό ρευματοειδή παράγοντα και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα).

pJIA I

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 171 παιδιά (4–17 ετών) με πολυαρθρική JIA. Στην αρχική φάση ανοικτής επισήμανσης (OL-LI) οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: θεραπεία με MTX (μεθοτρεξάτη) ή θεραπεία χωρίς MTX. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος χωρίς MTX είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν MTX είτε είχαν αποσυρθεί από τη MTX τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από τη μελέτη χορήγησης adalimumab . Οι ασθενείς παρέμειναν σε σταθερές δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμωνωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και/ή πρεδνιζόνης (≤0,2 mg/kg/ημέρα ή 10 mg/ημέρα κατ' ανώτατο όριο). Στη φάση OL-LI όλοι οι ασθενείς έλαβαν 24 mg/m² μέχρι μέγιστης δόσης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για 16 εβδομάδες. Η κατανομή των ασθενών ανά ηλικία και την ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση που έλαβαν κατά τη φάση OL LI παρουσιάζεται στον πίνακα 20.

Πίνακας 20: Κατανομή των ασθενών ανά ηλικία και δόση adalimumab που ελήφθη κατά τη διάρκεια της φάσης OL-LI

Ηλικιακή ομάδα	**Αριθμός ασθενών κατά την έναρξη n (%)**	**Ελάχιστη, ενδιάμεση και μέγιστη δόση**
4 έως 7 χρόνια	31 (18,1)	10, 20 και 25 mg
8 έως 12 χρόνια	71 (41,5)	20, 25 και 40 mg
13 έως 17 χρόνια	69 (40,4)	25, 40 και 40 mg

Οι ασθενείς που παρουσίασαν ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 30 την εβδομάδα 16 ήταν επιλέξιμοι προς τυχαιοποίηση στη διπλά τυφλή (DB) φάση και έλαβαν είτε adalimumab 24 mg/m² μέχρι μέγιστης δόσης 40 mg ή εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα για επιπλέον 32 εβδομάδες ή μέχρι την έξαρση της νόσου. Τα κριτήρια έξαρσης της νόσου ορίστηκαν ως επιδείνωση ≥30% από την έναρξη σε ≥3 από 6 Pediatric ACR βασικά κριτήρια, ≥2 ενεργές αρθρώσεις και βελτίωση >30% σε όχι περισσότερα του 1 από τα 6 κριτήρια. Μετά από 32 εβδομάδες ή στην έξαρση της νόσου, οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να εισαχθούν στην ανοικτή φάση επέκτασης.

Πίνακας 21: Ανταποκρίσεις κατά Ped ACR 30 στη μελέτη JIA

Στρώμα	**MTX**		**Χωρίς MTX**	
Φάση				
OL-LI 16 εβδομάδες				
Ανταπόκριση κατά Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Εκβάσεις αποτελεσματικότητας				
Διπλά τυφλή 32 εβδομάδες	Adalimumab/MTX (N=38)	Εικονικό φάρμακο/MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Εικονικό φάρμακο (N=28)
Εξάρσεις της νόσου στο τέλος των 32 εβδομάδων[α] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[β]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[γ]
Διάμεσος χρόνος έως την έξαρση της νόσου	>32 εβδομάδες	20 εβδομάδες	>32 εβδομάδες	14 εβδομάδες

[α] Ανταποκρίσεις κατά Ped ACR 30/50/70 την εβδομάδα 48 σημαντικά καλύτερες συγκριτικά με αυτές των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο

[β] p=0,015

[γ] p=0,031

Μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 16 (n=144), οι ανταποκρίσεις κατά Pediatric ACR 30/50/70/90 διατηρήθηκαν μέχρι και έξι χρόνια στη φάση OLE σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Συνολικά 19 άτομα έλαβαν θεραπεία 6 ετών ή περισσότερο, 11 εκ των οποίων από την ηλικιακή ομάδα αναφοράς 4 έως 12 ετών και 8 της ηλικιακής ομάδας αναφοράς 13 έως 17 ετών.

Οι ανταποκρίσεις στο σύνολό τους ήταν γενικά καλύτερες και λιγότεροι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα όταν έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab και μεθοτρεξάτης συγκριτικά με το adalimumab ως μονοθεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα αυτά, το adalimumab συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με MTX και για χρήση ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους η χρήση της MTX κρίνεται ακατάλληλη (βλ. παράγραφο 4.2).

pJIA II

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε 32 παιδιά (2–<4 ετών ή ηλικίας 4 ετών και άνω με βάρος <15 kg) με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA) με μέγιστη δόση τα 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως εφάπαξ δόση χορηγούμενη με υποδόρια ένεση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα περισσότερα άτομα έλαβαν ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη (MTX), ενώ λιγότερα ανέφεραν χρήση κορτικοστεροειδών ή ΜΣΑΦ.

Την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 24, η ανταπόκριση κατά Ped ACR 30 ήταν 93,5% και 90,0%, αντίστοιχα, με τη χρήση της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων. Τα ποσοστά των ασθενών με Ped ACR 50/70/90 την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 24 ήταν 90,3%/61,3%/38,7% και 83,3%/73,3%/36,7%, αντίστοιχα. Μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν (Pediatric ACR 30) την εβδομάδα 24 (n=27 από 30 ασθενείς), οι ανταποκρίσεις κατά Pediatric ACR 30 διατηρήθηκαν για διάστημα έως 60 εβδομάδων στη φάση OLE σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab καθ' όλη τη χρονική αυτή περίοδο. Συνολικά, 20 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 60 εβδομάδες ή περισσότερο.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε 46 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών) με μέτρια αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA), με μέγιστη δόση τα 40 mg είτε εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια περίοδο ανοιχτής θεραπείας (OL, open-label), κατά την οποία οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος, με μέγιστη δόση τα 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, χορηγούμενο μέσω υποδόριας ένεσης, για 192 επιπλέον εβδομάδες. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 στον αριθμό των ενεργών αρθρώσεων με αρθρίτιδα (οίδημα που δεν οφείλεται σε δυσμορφία ή αρθρώσεις με απώλεια κίνησης και πόνο και/ή ευαισθησία), η οποία επιτεύχθηκε με μέση ποσοστιαία μείωση −62,6% (διάμεση ποσοστιαία μεταβολή −88,9%) στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε adalimumab σε σύγκριση με −11,6% (διάμεση ποσοστιαία μεταβολή −50,0%) στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων με αρθρίτιδα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου OL έως την εβδομάδα 156 για τους 26 από τους 31 (84%) ασθενείς της ομάδας του adalimumab που παρέμειναν στη μελέτη. Αν και δεν είναι στατιστικά σημαντικό, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσίασε βελτίωση της κλινικής τους εικόνας σε δευτερεύοντα τελικά σημεία, όπως ο αριθμός των θέσεων με ενθεσίτιδα, ο αριθμός των επώδυνων αρθρώσεων (TJC), ο αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων (SJC), η ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 50 και η ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 70.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη σε 114 παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας άνω των 4 ετών, με σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας (όπως ορίζεται βάσει βαθμολογίας δείκτη Physician's Global Assessment (PGA) ≥4 ή >20% BSA ή >10% BSA με πολύ μεγάλου πάχους βλάβες ή βαθμολογίας δείκτη Psoriasis Area and Severity (PASI) ≥20 ή ≥10 με κλινικά σημαντική προσβολή του προσώπου, της γεννητικής χώρας ή των παλαμών/πελμάτων), των οποίων η νόσος δεν ελεγχόταν επαρκώς με τοπική θεραπεία και ηλιοθεραπεία ή φωτοθεραπεία.

Οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (έως 40 mg), 0,4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (έως 20 mg) ή μεθοτρεξάτη 0,1–0,4 mg/kg κάθε εβδομάδα (έως 25 mg). Την Εβδομάδα 16, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 0,8 mg/kg είχαν θετική ανταπόκριση ως προς την αποτελεσματικότητα (π.χ., PASI 75) σε σχέση με εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν σε 0,4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε MTX.

Πίνακας 22: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στην παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας στις 16 εβδομάδες

	MTX[α] N=37	**Adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=38**
PASI 75[β]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Καθαρό δέρμα ή ελάχιστη νόσος[γ]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[α] MTX = μεθοτρεξάτη
[β] P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *έναντι* MTX
[γ] P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *έναντι* MTX

Οι ασθενείς που πέτυχαν PASI 75 και καθαρό δέρμα ή ελάχιστη νόσο κατά PGA αποσύρθηκαν από τη θεραπεία για έως και 36 εβδομάδες και παρακολουθήθηκαν για απώλεια του ελέγχου της νόσου (δηλαδή επιδείνωση του PGA κατά 2 βαθμούς τουλάχιστον). Οι ασθενείς στη συνέχεια έλαβαν και πάλι θεραπεία με adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 16 επιπλέον εβδομάδες και τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της εκ νέου θεραπείας ήταν παρόμοια με αυτά της προηγούμενης διπλά τυφλής περιόδου: ανταπόκριση PASI 75 της τάξεως του 78,9% (15

από τους 19 ασθενείς) και καθαρό δέρμα ή ελάχιστη νόσος κατά PGA της τάξεως του 52,6% (10 από τους 19 ασθενείς).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισήμανσης της μελέτης, διατηρήθηκε η ανταπόκριση PASI 75 και καθαρού δέρματος ή ελάχιστης νόσου κατά PGA για έως και 52 επιπλέον εβδομάδες, χωρίς νέα ευρήματα σχετιζόμενα με την ασφάλεια.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές του adalimumab σε έφηβους ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS). Η αποτελεσματικότητα του adalimumab για τη θεραπεία των εφήβων ασθενών με HS προβλέπεται με βάση την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και τη σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης σε ενήλικες ασθενείς με HS και την πιθανότητα η πορεία της νόσου, η παθοφυσιολογία, και οι επιδράσεις του φαρμάκου να παρουσιάζουν ουσιαστικές ομοιότητες με εκείνες των ενηλίκων στα ίδια επίπεδα έκθεσης. Η ασφάλεια της συνιστώμενης δόσης adalimumab στον πληθυσμό των εφήβων ασθενών με HS βασίζεται στο προφίλ ασφάλειας στις διάφορες ενδείξεις του adalimumab σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν παρόμοιες ή πιο συχνές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας επαγωγής και συντήρησης με δόσεις ανάλογα με το σωματικό βάρος (<40 kg ή ≥40 kg) σε 192 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 6 και 17 ετών (συμπεριλαμβανομένων των ορίων), με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn (CD), που ορίζεται ως βαθμολογία PCDAI >30. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν αποτύχει στη συμβατική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένου ενός κορτικοστεροειδούς και/ή ενός ανοσοτροποποιητικού) για CD. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να είχαν προηγουμένως χάσει την ανταπόκριση ή να είχαν δυσανεξία στο infliximab.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία επαγωγής ανοικτής επισήμανσης σε δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος τους κατά την έναρξη: 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 για τους ασθενείς με βάρος ≥40 kg και 80 mg και 40 mg, αντίστοιχα, για τους ασθενείς με βάρος <40 kg.

Την εβδομάδα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 με βάση το σωματικό τους βάρος εκείνη τη στιγμή είτε στη χαμηλή δόση ή στην τυπική δόση θεραπείας συντήρησης, όπως φαίνεται στον πίνακα 23.

Πίνακας 23: Σχήμα συντήρησης

Βάρος ασθενούς	Χαμηλή δόση	Τυπική δόση
< 40 kg	10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Αποτελεσματικότητα

Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ήταν η κλινική ύφεση την εβδομάδα 26, που ορίζεται ως βαθμολογία PCDAI ≤10.

Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης (που ορίζονται ως μείωση της βαθμολογίας PCDAI κατά τουλάχιστον 15 βαθμούς από την τιμή έναρξης) παρουσιάζονται στον πίνακα 24. Τα ποσοστά διακοπής των κορτικοστεροειδών ή των ανοσοτροποποιητικών παρουσιάζονται στον πίνακα 25.

Πίνακας 24: Μελέτη παιδιατρικής CD, κλινική ύφεση και κλινική ανταπόκριση βάσει PCDAI

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=93	**Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=95**	**Τιμή p***
Εβδομάδα 26			
Κλινική ύφεση	38,7%	28,4%	0,075
Κλινική ανταπόκριση	59,1%	48,4%	0,073
Εβδομάδα 52			
Κλινική ύφεση	33,3%	23,2%	0,100
Κλινική ανταπόκριση	41,9%	28,4%	0,038

* Τιμή p για τη σύγκριση της τυπικής δόσης *έναντι* της χαμηλής δόσης.

Πίνακας 25: Μελέτη παιδιατρικής CD, διακοπή των κορτικοστεροειδών ή των ανοσοτροποποιητικών και ύφεση των συριγγίων

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	**Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα**	**Τιμή p[1]**
Διακοπή κορτικοστεροειδών	**N=33**	**N=38**	
Εβδομάδα 26	84,8%	65,8%	0,066
Εβδομάδα 52	69,7%	60,5%	0,420
Διακοπή των ανοσοτροποποιητικών[2]	**N=60**	**N=57**	
Εβδομάδα 52	30,0%	29,8%	0,983
Ύφεση των συριγγίων[3]	**N=15**	**N=21**	
Εβδομάδα 26	46,7%	38,1%	0,608
Εβδομάδα 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] Τιμή p για τη σύγκριση της τυπικής δόσης *έναντι* της χαμηλής δόσης.

[2] Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορούσε να διακοπεί μόνο την εβδομάδα 26 ή μετά από αυτή, κατά την κρίση του ερευνητή, εάν ο ασθενής πληρούσε το κριτήριο της κλινικής ανταπόκρισης

[3] Ορίζεται ως η επούλωση όλων των συριγγίων που ήταν παραγωγικά κατά την έναρξη για τουλάχιστον 2 διαδοχικές επισκέψεις μετά την έναρξη

Στατιστικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) από την Έναρξη έως την εβδομάδα 26 και 52 του δείκτη μάζας σώματος και της ταχύτητας αύξησης του ύψους παρατηρήθηκαν και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

Στατιστικά και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη παρατηρήθηκαν επίσης και στις δύο ομάδες θεραπείας για παραμέτρους ποιότητας ζωής (συμπεριλαμβανομένης της IMPACT III).

Εκατό ασθενείς (n=100) από τη μελέτη παιδιατρικής CD συνέχισαν σε μια ανοικτή μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Έπειτα από 5 χρόνια θεραπείας με adalimumab, 74,0% (37/50) των 50 ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη συνέχισαν να είναι σε κλινική ύφεση και 92,0% (46/50) των ασθενών συνέχισαν να έχουν κλινική ανταπόκριση κατά PCDAI.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε 93 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 5 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 με υποβαθμολογία ενδοσκόπησης από 2 έως 3, επιβεβαιωμένη μέσω κεντρικής ερμηνείας ενδοσκόπησης), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή

ανταπόκριση ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία. Περίπου το 16% των ασθενών στη μελέτη είχαν αποτύχει σε προηγούμενη αντι-TNF θεραπεία. Οι ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την εισαγωγή στη μελέτη είχαν τη δυνατότητα να μειώσουν σταδιακά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή μετά την εβδομάδα 4.

Κατά την περίοδο επαγωγής της μελέτης, 77 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 3:2 ώστε να λάβουν διπλά τυφλή θεραπεία με adalimumab σε δόση επαγωγής 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2, ή δόση επαγωγής 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0, εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2. Και οι δύο ομάδες έλαβαν 0,6 mg/kg (έως 40 mg) την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 6. Μετά από τροποποίηση του σχεδιασμού της μελέτης, οι υπόλοιποι 16 ασθενείς που εντάχθηκαν στην περίοδο επαγωγής έλαβαν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με adalimumab σε δόση επαγωγής 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2.

Την εβδομάδα 8, οι 62 ασθενείς που παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση κατά την επιμέρους βαθμολογία Mayo (PMS, οριζόμενη ως μείωση της PMS κατά ≥ 2 βαθμούς και ≥ 30% από την έναρξη) τυχαιοποιήθηκαν εξίσου ώστε να λαμβάνουν διπλά τυφλή θεραπεία συντήρησης με adalimumab σε δόση 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε εβδομάδα ή δόση συντήρησης 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα. Πριν από μια τροποποίηση του σχεδιασμού της μελέτης, 12 ακόμη ασθενείς που παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση κατά την PMS τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο, αλλά δεν συμπεριλήφθησαν στην επιβεβαιωτική ανάλυση της αποτελεσματικότητας.

Η έξαρση της νόσου ορίστηκε ως αύξηση της PMS κατά τουλάχιστον 3 βαθμούς (για ασθενείς με PMS 0 έως 2 την εβδομάδα 8), τουλάχιστον 2 βαθμούς (για ασθενείς με PMS 3 έως 4 την εβδομάδα 8) ή τουλάχιστον 1 βαθμό (για ασθενείς με PMS 5 έως 6 την εβδομάδα 8).

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια έξαρσης της νόσου μετά την εβδομάδα 12 τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν μια δόση εκ νέου επαγωγής 2,4 mg/kg (έως 160 mg) ή δόση 0,6 mg/kg (έως 40 mg) και συνέχισαν να λαμβάνουν το αντίστοιχο δοσολογικό σχήμα συντήρησης στη συνέχεια.

Αποτελεσματικότητα

Τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης ήταν η κλινική ύφεση κατά PMS (οριζόμενη ως PMS ≤ 2 και χωρίς μεμονωμένη υποβαθμολογία > 1) την εβδομάδα 8 και η κλινική ύφεση κατά FMS (πλήρης βαθμολογία Mayo) (οριζόμενη ως βαθμολογία Mayo ≤ 2 και χωρίς μεμονωμένη υποβαθμολογία > 1) την εβδομάδα 52 σε ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8.

Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης κατά PMS την εβδομάδα 8 για τους ασθενείς σε κάθε μία από τις ομάδες διπλά τυφλής επαγωγής με adalimumab παρουσιάζονται στον πίνακα 26.

Πίνακας 26: Κλινική ύφεση κατά PMS στις 8 εβδομάδες

	Adalimumab[α] μέγιστη δόση 160 mg την εβδομάδα 0 / εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 N=30	**Adalimumab[β, γ] μέγιστη δόση 160 mg την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1** N=47
Κλινική ύφεση	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[α] Adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0, εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2

[β] Adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2

[γ] Μη συμπεριλαμβανομένης της δόσης επαγωγής ανοικτής επισήμανσης adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την
εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2

Σημείωση 1: Και οι δύο ομάδες επαγωγής έλαβαν 0,6 mg/kg (έως 40 mg) την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 6
Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι δεν εκπλήρωσαν το τελικό σημείο

Την εβδομάδα 52, αξιολογήθηκε η κλινική ύφεση κατά FMS στους ασθενείς με ανταπόκριση την εβδομάδα 8, η κλινική ανταπόκριση κατά FMS (οριζόμενη ως αύξηση στη βαθμολογία Mayo κατά ≥ 3 βαθμούς και ≥ 30% από τις αρχικές τιμές) στους ασθενείς με ανταπόκριση την εβδομάδα 8, η βλεννογονική επούλωση κατά FMS (οριζόμενη ως βαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo ≤ 1) στους ασθενείς με ανταπόκριση την εβδομάδα 8, η κλινική ύφεση κατά FMS στους ασθενείς με ύφεση την εβδομάδα 8 και το ποσοστό ασθενών σε ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή κατά FMS στους ασθενείς με ανταπόκριση την εβδομάδα 8, από τους ασθενείς που έλαβαν adalimumab στις διπλά τυφλές μέγιστες δόσεις συντήρησης 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (0,6 mg/kg) και 40 mg (0,6 mg/kg) κάθε εβδομάδα (πίνακας 27).

Πίνακας 27: Αποτελεσματικότητα στις 52 εβδομάδες

	Adalimumab[α] μέγιστη δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=31	**Adalimumab[β] μέγιστη δόση 40 mg κάθε εβδομάδα** N=31
Κλινική ύφεση στους ασθενείς με ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Κλινική ανταπόκριση στους ασθενείς με ανταπόκριση κατά PMS την	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Βλεννογονική επούλωση στους ασθενείς με ανταπόκριση κατά PMS	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Κλινική ύφεση στους ασθενείς με ύφεση κατά PMS την εβδομάδα 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Υφεση χωρίς κορτικοστεροειδή στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8[γ]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[α] Adalimumab 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα
[β] Adalimumab 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε εβδομάδα
[γ] Σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη
Σημείωση: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την εβδομάδα 52 ή με τυχαιοποίηση στη λήψη νέας δόσης θεραπείας επαγωγής ή συντήρησης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι για τα τελικά σημεία της εβδομάδας 52

Τα επιπρόσθετα διερευνητικά τελικά σημεία περιλάμβαναν την κλινική ανταπόκριση κατά τον δείκτη ενεργότητας παιδιατρικής ελκώδους κολίτιδας (PUCAI) (οριζόμενη ως μείωση του PUCAI κατά ≥ 20 βαθμούς από τις αρχικές τιμές) και κλινική ύφεση κατά PUCAI (οριζόμενη ως PUCAI < 10) την εβδομάδα 8 και την εβδομάδα 52 (πίνακας 28).

Πίνακας 28: Αποτελέσματα διερευνητικών τελικών σημείων κατά PUCAI

	Εβδομάδα 8	
	Adalimumab[α] μέγιστη δόση 160 mg την εβδομάδα 0 / εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 N=30	**Adalimumab[β,γ] μέγιστη δόση 160 mg την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1** N=47
Κλινική ύφεση κατά PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Κλινική ανταπόκριση κατά PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Εβδομάδα 52	
	Adalimumab[δ] μέγιστη δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=31	**Adalimumab[ε] μέγιστη δόση 40 mg κάθε εβδομάδα** N=31
Κλινική ύφεση κατά PUCAI στους ασθενείς με ανταπόκριση κατά	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Κλινική ανταπόκριση κατά PUCAI στους ασθενείς με ανταπόκριση κατά	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[α] Adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0, εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2
[β] Adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2
[γ] Μη συμπεριλαμβανομένης της δόσης επαγωγής ανοικτής επισήμανσης adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2
[δ] Adalimumab 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα
[ε] Adalimumab 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε εβδομάδα
Σημείωση 1: Και οι δύο ομάδες επαγωγής έλαβαν 0,6 mg/kg (έως 40 mg) την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 6
Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι δεν εκπλήρωσαν τα τελικά σημεία
Σημείωση 3: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την εβδομάδα 52 ή με τυχαιοποίηση στη λήψη νέας δόσης θεραπείας επαγωγής ή συντήρησης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι για τα τελικά σημεία της εβδομάδας 52

Από τους ασθενείς υπό θεραπεία με adalimumab που έλαβαν θεραπεία εκ νέου επαγωγής κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, 2/6 (33%) πέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά FMS την εβδομάδα 52.

Ποιότητα ζωής

Κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από τις αρχικές τιμές παρατηρήθηκαν στην IMPACT III και στις βαθμολογίες παραγωγικότητας στην εργασία και αδυναμίας διεκπεραίωσης δραστηριοτήτων (WPAI) κατά τον φροντιστή για τις ομάδες που έλαβαν adalimumab.

Κλινικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) από τις αρχικές τιμές στην ταχύτητα αύξησης του ύψους παρατηρήθηκαν για τις ομάδες που λάμβαναν adalimumab και κλινικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) σε σχέση με τις αρχικές τιμές στον δείκτη μάζας σώματος παρατηρήθηκαν για τα άτομα που λάμβαναν την υψηλή δόση συντήρησης έως 40 mg (0,6 mg/kg) κάθε εβδομάδα.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 90 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως <18 ετών με ενεργό μη λοιμώδη πρόσθια ραγοειδίτιδα σχετιζόμενη με JIA, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο ή 20 mg

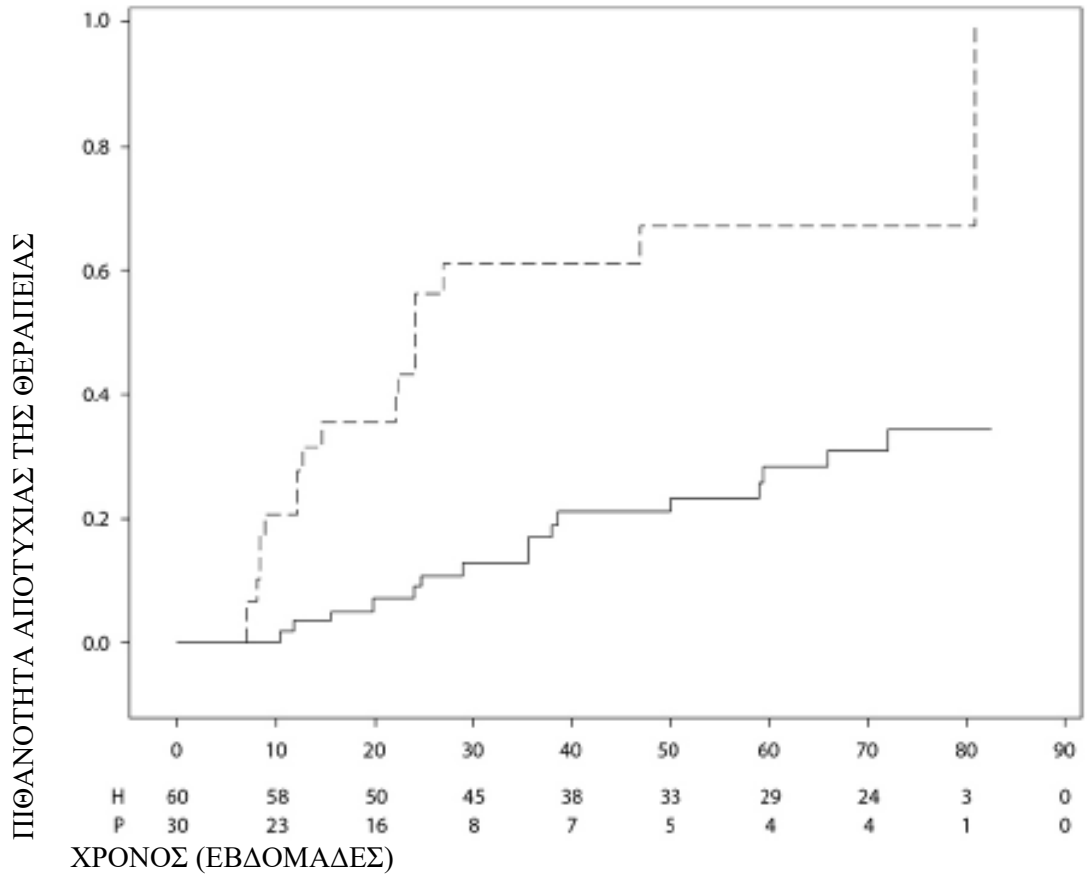
adalimumab (εάν <30 kg) ή 40 mg adalimumab (εάν ≥30 kg) κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με την αρχική δόση μεθοτρεξάτης.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο «χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας». Τα κριτήρια που καθορίζουν την αποτυχία της θεραπείας ήταν η επιδείνωση ή η παρατεταμένη μη βελτίωση της οφθαλμικής φλεγμονής, η μερική βελτίωση με ανάπτυξη συνεχών οφθαλμικών συννοσηρότητων ή η επιδείνωση οφθαλμικών συννοσηρότητων, η μη επιτρεπόμενη χρήση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντωνκαι η αναστολή της θεραπείας για παρατεταμένη χρονική περίοδο.

Κλινική ανταπόκριση

Το adalimumab μείωσε σημαντικά τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλ. εικόνα 2, P<0,0001 από τη δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης). Ο διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας ήταν 24,1 εβδομάδες για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ενώ ο διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab δεν μπορεί να εκτιμηθεί, επειδή λιγότερο από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν αποτυχία στη θεραπεία. Το adalimumab μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας κατά 75% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται από τον λόγο κινδύνου [HR=0,25 (95% CI: 0,12, 0,49)].

Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στη μελέτη της παιδιατρικής ραγοειδίτιδας



Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο (αριθμός σε κίνδυνο), H = adalimumab (αριθμός σε κίνδυνο)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά από χορήγηση 24 mg/m² (μέγιστη δόση 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA) ηλικίας 4 έως 17 ετών, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση (τιμές μέτρησης από την εβδομάδα 20 έως την 48) της συγκέντρωσης του adalimumab στον ορό ήταν 5,6 ±5,6 μg/ml (102% CV) για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 10,9 ±5,2 μg/ml (47,7% CV) με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (JIA) ηλικίας 2 έως <4 ετών ή ηλικίας 4 ετών και άνω με σωματικό βάρος <15 kg που έλαβαν δόση adalimumab 24 mg/m², οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν 6,0 ±6,1 μg/ml (101% CV) για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 7,9 ±5,6 μg/ml (71,2% CV) με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Μετά τη χορήγηση 24 mg/m² (μέγιστη δόση 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα, ηλικίας 6 έως 17 ετών, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση (τιμές που μετρώνται κατά την εβδομάδα 24) ήταν 8,8 ±6,6 μg/ml για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 11,8 ±4,3 μg/ml με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Μετά τη χορήγηση 0,8 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας, η μέση (± SD) συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση adalimumab ήταν περίπου 7,4 ±5,8 μg/ml (79% CV).

Η έκθεση σε adalimumab σε ασθενείς με εφηβική HS προβλέφθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά μοντέλα πληθυσμού και προσομοίωση με βάση τη φαρμακοκινητική στις διάφορες ενδείξεις σε άλλους παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιατρική ψωρίαση, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, παιδιατρική νόσος του Crohn, και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα). Το συνιστώμενο για την εφηβική HS δοσολογικό σχήμα είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Δεδομένου ότι η έκθεση σε adalimumab μπορεί να επηρεάζεται από το μέγεθος του σώματος, οι έφηβοι με μεγαλύτερο σωματικό βάρος και ανεπαρκή ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη της συνιστώμενης για τους ενήλικες δόση των 40 mg κάθε εβδομάδα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, η αρχική δόση ανοιχτής χορήγησης (open-label) adalimumab ήταν 160/80 mg ή 80/40 mg τις εβδομάδες 0 και 2, αντίστοιχα, εξαρτώμενη από ένα ανώτερο όριο σωματικού βάρους των 40 kg. Την εβδομάδα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε στην τυπική δόση (40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) είτε στην χαμηλή δόση (20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) σε ομάδες θεραπείας συντήρησης με βάση το σωματικό τους βάρος. Οι μέσες (± SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό που επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 4 ήταν 15,7 ±6,6 μg/ml για ασθενείς με βάρος ≥40 kg (160/80 mg) και 10,6 ±6,1 μg/ml για ασθενείς με βάρος <40 kg (80/40 mg).

Για ασθενείς που έμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία τους, οι μέσες (± SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab την εβδομάδα 52 ήταν 9,5 ±5,6 μg/ml για την ομάδα τυπικής δόσης και 3,5 ±2,2 μg/ml για την ομάδα χαμηλής δόσης. Οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις διατηρήθηκαν σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Σε ασθενείς για τους οποίους η δόση κλιμακώθηκε από κάθε δεύτερη εβδομάδα σε εβδομαδιαίο σχήμα, η μέση (± SD) συγκέντρωση adalimumab στον ορό κατά την εβδομάδα 52 ήταν 15,3 ±11,4 μg/ml (40/20 mg, εβδομαδιαία) και 6,7 ±3,5 μg/ml (20/10 mg, εβδομαδιαία).

Η έκθεση σε adalimumab σε ασθενείς με παιδιατρική ραγοειδίτιδα προβλέφθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά μοντέλα πληθυσμού και προσομοίωση με βάση τη φαρμακοκινητική στις διάφορες ενδείξεις σε άλλους παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιατρική ψωρίαση, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, παιδιατρική νόσος του Crohn, και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα

κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δόσης εφόδου σε παιδιά ηλικίας <6 ετών. Οι προβλεπόμενες εκθέσεις συνιστούν ότι ελλείψει μεθοτρεξάτης, μια δόση εφόδου μπορεί να οδηγήσει σε μια αρχική αύξηση συστημικής έκθεσης

Σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης στον παιδιατρικό πληθυσμό

Βάσει των δεδομένων από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με JIA (pJIA και ERA), η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ συγκέντρωσης πλάσματος και ανταπόκρισης Ped ACR 50 τεκμηριώθηκε. Η φαινομενική συγκέντρωση adalimumab στο πλάσμα που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας για ανταπόκριση Ped ACR 50 (EC50) ήταν 3 μg/ml (95% CI: 1–6 μg/ml).

Η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ συγκέντρωσης adalimumab και αποτελεσματικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας τεκμηριώθηκε για την ανταπόκριση PASI 75 και καθαρού δέρματος ή ελάχιστης νόσου κατά PGA, αντίστοιχα. Η ανταπόκριση PASI 75 και η ανταπόκριση καθαρού δέρματος ή ελάχιστης νόσου κατά PGA αυξήθηκαν με αυξανόμενες συγκεντρώσεις adalimumab, με παρόμοιο φαινομενικό EC50 4,5 μg/ml περίπου (95% CI 0,4–47,6 και 1,9–10,5, αντίστοιχα).

Ενήλικες

Μετά από υποδόρια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης των 40 mg, η απορρόφηση και η κατανομή του adalimumab ήταν αργή και με επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό στις 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του adalimumab που υπολογίσθηκε σε τρεις μελέτες μετά από μια υποδόρια εφάπαξ δόση των 40 mg ήταν 64%. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 0,25 έως 10 mg/kg, οι συγκεντρώσεις ήταν ανάλογες της δόσης. Μετά από δόσεις 0,5 mg/kg (~40 mg), οι καθάρσεις κυμάνθηκαν από 11 έως 15 ml/ώρα, ο όγκος κατανομής (Vss) κυμαινόταν από 5 έως 6 λίτρα και η μέση τελική φάση ημιζωής ήταν περίπου δυο εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις του adalimumab στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα κυμαινόταν από 31–96% εκείνων του ορού.

Μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 5 μg/ml (άνευ συγχορηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 μg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα κατώτατα επίπεδα του adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν περίπου αναλογικά με τη δόση μετά από υποδόρια δόση των 20, 40 και 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα και κάθε εβδομάδα.

Σε ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση, η μέση συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 5 μg/ml κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μονοθεραπεία adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Σε ενήλικες ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, μια δόση 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg την εβδομάδα 2 πέτυχε ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 7 με 8 μg/ml την εβδομάδα 2 και την εβδομάδα 4. Η μέση ελάχιστη συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 36 ήταν περίπου 8 με 10 μg/ml κατά τη διάρκεια της θεραπείας με adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η δόση εφόδου 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 40 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 μg/ml κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Μια δόση εφόδου 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 μg/ml κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 7 μg/ml παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσης βάσει βάρος σώματος 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η μέση κατώτερη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση του adalimumab στον ορό ήταν 5,01±3,28 μg/ml την εβδομάδα 52. Για τους ασθενείς που έλαβαν 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε εβδομάδα, η μέση (±SD) κατώτερη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση του adalimumab στον ορό ήταν 15,7±5,60 μg/ml την εβδομάδα 52.

Σε ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα, μια δόση εφόδου 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας την εβδομάδα 1, οδήγησε σε μέσες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης περίπου 8 με 10 μg/ml.

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση και προσομοίωση του πληθυσμού προέβλεψαν συγκρίσιμη έκθεση στο adalimumab και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα όταν συγκρίνονταν με τη θεραπεία των 40 mg κάθε εβδομάδα (περιλαμβανομένων των ενηλίκων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn, ασθενείς με εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα και παιδιατρικούς ασθενείς σωματικού βάρους ≥ 40 kg με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα).

Αποβολή

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού βάσει δεδομένων από 1 300 και άνω ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν μια τάση για αυξημένη φαινομενική κάθαρση του adalimumab όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή στη διαφοροποίηση του σωματικού βάρους, του γένους και της ηλικίας φαίνεται οι παράγοντες αυτοί να έχουν μικρή επίδραση στην κάθαρση του adalimumab. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του ελεύθερου adalimumab στον ορό (μη δεσμευμένα στα αντισώματα έναντι του adalimumab, ΑΑΑ) ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με μετρήσιμα ΑΑΑ.

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας/περιγεννητικής ανάπτυξης έγινε σε κυνομόλγους πιθήκους σε δόσεις 0, 30 και 100 mg/kg (9–17 πιθήκους/ομάδα) και δεν αποκάλυψε καμία ένδειξη κινδύνου στα έμβρυα λόγω του adalimumab. Καμία μελέτη καρκινογένεσης, όπως ούτε και η πρότυπη εκτίμηση της γονιμότητας και μεταγεννητικής τοξικότητας δεν έγινε με το adalimumab λόγω της απουσίας των κατάλληλων μοντέλων για ένα αντίσωμα με περιορισμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στο TNF τρωκτικών και την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλουταμινικό μονονάτριο
Σορβιτόλη (E420)
Μεθειονίνη
Πολυσορβικό 80
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενέσιμο διάλυμα Hulio 40 mg σε φιαλίδιο μίας χρήσης (γυαλί τύπου I), με ελαστικό πώμα (ελαστικό βουτυλίου επικαλυμμένο με φθοριοπολυμερές), σφράγιση αλουμινίου και αποσπώμενο κάλυμμα.

Κάθε μονή συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο (0,8 ml στείρου διαλύματος), 1 άδεια στείρα σύριγγα ένεσης, 1 στείρα βελόνα, 1 στείρο προσαρμογέα φιαλιδίου και 2 επιθέματα αλκοόλης.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 2 φιαλίδια (2 συσκευασίες από 1).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1319/007
EU/1/18/1318/008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Σεπτεμβρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Αυγούστου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Κάθε 0,8 ml μίας εφάπαξ δόσης προγεμισμένης σύριγγας περιέχει 40 mg adalimumab.

Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
Κάθε 0,8 ml μίας εφάπαξ δόσης προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας περιέχει 40 mg adalimumab.

Το adalimumab είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικων hamster.

Έκδοχο με γνωστή δράση:
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 38,2 mg σορβιτόλη (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (έγχυση).

Διαυγές ή ελαφρώς οπαλίζον, άχρωμο προς ωχρό φαιοκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Hulio σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων ασθενών όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης και της μεθοτρεξάτης έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.
- τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε προηγουμένως χορηγηθεί μεθοτρεξάτη.

Το Hulio μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη.

Το adalimumab έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της αρθρικής δομικής βλάβης, όπως αξιολογείται ακτινολογικά και ότι βελτιώνει τη λειτουργικότητα όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Το Hulio σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών, των οποίων η ανταπόκριση σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) ήταν ανεπαρκής. Το Hulio μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη κρίνεται ακατάλληλη (για την αποτελεσματικότητα στη μονοθεραπεία, βλέπε παράγραφο 5.1). Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού αρθρίτιδας που σχετίζεται με ενθεσίτιδα σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι παρουσιάζουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με σοβαρή ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, όταν η ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ), αλλά με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής με αυξημένη CRP και/ή μαγνητική τομογραφία (MRI), που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή έχουν δυσανεξία σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού και εξελισσόμενης ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα έχει αποδειχθεί ανεπαρκής. Το adalimumab έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της δομικής βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων, όπως αξιολογείται ακτινολογικά σε ασθενείς με συμμετρικές πολυαρθρικές υποκατηγορίες της νόσου (βλέπε παράγραφο 5.1) και ότι βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Ψωρίαση

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 4 ετών που έχουν παρουσιάσει ανεπαρκή ανταπόκριση ή είναι ακατάλληλοι υποψήφιοι για τοπική θεραπεία και φωτοθεραπείες.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS)

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας (ανάστροφης ακμής) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας από 12 ετών με ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική συστηματική θεραπεία για τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νόσος του Crohn

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn, σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε πλήρη, επαρκή θεραπευτική αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές και/ή με ένα ανοσοκατασταλτικό, ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 6 ετών) που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία που περιλαμβάνει πρωτογενή διατροφική θεραπεία και ένα κορτικοστεροειδές και/ή ένα ανοσοτροποποιητικό, ή που έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών και της 6-μερκαπτοπουρίνης (6-MP) ή της αζαθειοπρίνης (AZA) ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ελκώδους κολίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 6 ετών) που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών ή/και της 6-μερκαπτοπουρίνης (6-MP) ή της αζαθειοπρίνης (AZA) ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Ραγοειδίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μη λοιμώδους ενδιάμεσης, οπίσθιας και πανραγοειδίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε κορτικοστεροειδή, σε ασθενείς που απαιτούν σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών, ή στους οποίους δεν είναι κατάλληλη η θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Το Hulio ενδείκνυται για τη θεραπεία της παιδιατρικής χρόνιας μη λοιμώδους πρόσθιας ραγοειδίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή στους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν είναι κατάλληλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Hulio θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νόσων για τις οποίες ενδείκνυται το Hulio. Οι οφθαλμίατροι συνιστάται να συμβουλεύονται έναν ειδικό ιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με Hulio (βλ. παράγραφο 4.4). Στους ασθενείς που λαμβάνουν Hulio θα πρέπει να δίνεται η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση Hulio, εάν ο γιατρός τους το κρίνει εφικτό και υπό ιατρική παρακολούθηση, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio, άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες) θα πρέπει να βελτιστοποιούνται.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δοσολογία του Hulio στους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως εφάπαξ δόση χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα. Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio.

Τα γλυκοκορτικοειδή, τα σαλικυλικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή τα αναλγητικά μπορούν να συνεχισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hulio. Για το συνδυασμό με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα εκτός της μεθοτρεξάτης, βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1.

Στη μονοθεραπεία, μερικοί ασθενείς που παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση στο Hulio 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μπορεί να ωφεληθούν από μια αύξηση της δόσης σε 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας.
Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες ή/και φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Διακοπή της δόσης

Μπορεί να υπάρξει ανάγκη για διακοπή της δόσης, π.χ. πριν από εγχείρηση ή εάν προκύψει μία σοβαρή λοίμωξη.

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η επανέναρξη του adalimumab μετά από διακοπή 70 ημερών ή περισσότερο είχε ως αποτέλεσμα το ίδιο μέγεθος κλινικής ανταπόκρισης και παρόμοιο προφίλ ασφάλειας όπως πριν από τη διακοπή της δόσης.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ) και ψωριασική αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση Hulio για ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα ΑΣ και για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 40 mg adalimumab ως εφάπαξ δόση, χορηγούμενη υποδόρια κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Ψωρίαση

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ενήλικες ασθενείς είναι μια αρχική δόση των 80 mg μέσω υποδόριας έγχυσης, ακολουθούμενη από 40 mg μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά την 16η εβδομάδα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Μετά τις 16 εβδομάδες, οι ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στο Hulio 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μπορεί να ωφεληθούν από μια αύξηση της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνεχιζόμενης εβδομαδιαίας θεραπείας των 40 mg ή

της θεραπείας των 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα πρέπει να επανεξετάζονται προσεκτικά σε έναν ασθενή με ανεπαρκή ανταπόκριση, μετά την αύξηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε περίπτωση που επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση με τα 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η δόση μπορεί στη συνέχεια να μειωθεί σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για το Hulio σε ενήλικες ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS) είναι αρχικά 160 mg την Ημέρα 1 (χορηγούμενα ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο συνεχείς ημέρες), ακολουθούμενα από 80 mg δύο εβδομάδες αργότερα την Ημέρα 15 (χορηγούμενα ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα). Δύο εβδομάδες αργότερα (Ημέρα 29) συνεχίστε με μια δόση των 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (χορηγούμενη ως δύο εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα). Εάν κρίνεται απαραίτητο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hulio μπορεί να συνεχιστεί η χρήση αντιβιοτικών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hulio ο ασθενής συνιστάται να χρησιμοποιεί σε καθημερινή βάση ένα τοπικό αντισηπτικό σαπούνι στις βλάβες της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά τη 12η εβδομάδα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν έχει παρουσιάσει βελτίωση μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, μπορεί να γίνει επανέναρξη της χορήγησης Hulio 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Συνιστάται ότι το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροχρόνιας θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται σε ετήσια βάση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επαγωγής για το Hulio σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Στην περίπτωση που υπάρχει η ανάγκη για ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (χορηγούμενη ως τέσσερις εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο εγχύσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg την εβδομάδα 2 (χορηγούμενη ως δύο εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα), γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της επαγωγής.

Μετά τη θεραπεία επαγωγής, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια έγχυση. Εναλλακτικά, εάν ένας ασθενής έχει διακόψει το Hulio και τα σημεία και συμπτώματα της νόσου επανεμφανιστούν, το Hulio μπορεί να επαναχορηγηθεί. Υπάρχει μικρή εμπειρία για την επαναχορήγηση μετά από 8 εβδομάδες από την προηγούμενη δόση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να διακοπούν σταδιακά με βάση τις οδηγίες της κλινικής πρακτικής.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μείωση της κλινικής ανταπόκρισης στο Hulio 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δόσης σε 40 mg Hulio κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Μερικοί ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4 είναι πιθανό να επωφεληθούν από τη συνεχιζόμενη θεραπεία συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Ελκώδης κολίτιδα

Το συνιστώμενο αρχικό δοσολογικό σχήμα για το Hulio σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα είναι 160 mg την εβδομάδα 0 (χορηγούμενο ως τέσσερις εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο εγχύσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες) και 80 mg την εβδομάδα 2 (χορηγούμενα ως δύο εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα). Μετά τη θεραπεία επαγωγής, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια έγχυση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να διακοπούν σταδιακά με βάση τις οδηγίες της κλινικής πρακτικής.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μείωση της κλινικής ανταπόκρισης στο Hulio 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δόσης σε 40 mg Hulio κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 2–8 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία με Hulio δεν θα πρέπει να συνεχιστεί σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Ραγοειδίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα είναι μια αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στην έναρξη θεραπείας με adalimumab ως μονοθεραπεία. Η θεραπεία με Hulio μπορεί να ξεκινήσει σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και/ή με άλλους μη βιολογικούς ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες. Η ταυτόχρονη χορήγηση των κορτικοστεροειδών μπορεί να διακοπεί σταδιακά σύμφωνα με την κλινική πρακτική, ξεκινώντας δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με Hulio.

Συνιστάται ότι το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροχρόνιας θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται σε ετήσια βάση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

<u>Ειδικοί πληθυσμοί</u>

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

<u>Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία</u>

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν υποδείξεις για τη δοσολογία.

<u>Παιδιατρικός πληθυσμός</u>

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

<u>Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα από την ηλικία των 2 ετών</u>

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα από την ηλικία των 2 ετών επιλέγεται βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς (πίνακας 1). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 1: Δόση του Hulio για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Βάρος ασθενούς	**Δοσολογικό σχήμα**
10 kg έως < 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα από την ηλικία των 6 ετών επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 2). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 2: Δόση του Hulio για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Βάρος ασθενούς	**Δοσολογικό σχήμα**
15 kg έως < 30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ηλικίας 4 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 3). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 3: Δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας

Βάρος ασθενούς	Δοσολογικό σχήμα
15 kg έως < 30 kg	Αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση
≥ 30 kg	Αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά την 16η εβδομάδα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση που ενδείκνυται επανάληψη της θεραπείας με Hulio, πρέπει να ακολουθούνται οι ανωτέρω συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας.

Η ασφάλεια του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας έχει αξιολογηθεί για ένα μέσο διάστημα 13 μηνών.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (από 12 ετών, βάρους τουλάχιστον 30 kg)

Δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές του adalimumab σε έφηβους ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS). Η δοσολογία του adalimumab σε αυτούς τους ασθενείς έχει καθοριστεί με βάση φαρμακοκινητικά μοντέλα και προσομοίωση (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενα από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας την εβδομάδα 1 μέσω υποδόριας έγχυσης.

Σε εφήβους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στο Hulio 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, μπορεί να εξεταστεί μια αύξηση της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Εάν κρίνεται απαραίτητο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hulio μπορεί να συνεχιστεί η χρήση αντιβιοτικών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hulio ο ασθενής συνιστάται να χρησιμοποιεί σε καθημερινή βάση ένα τοπικό αντισηπτικό σαπούνι στις βλάβες της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά τη 12η εβδομάδα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν έχει παρουσιάσει βελτίωση μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, μπορεί να γίνει επανέναρξη της χορήγησης του Hulio ανάλογα με την περίπτωση.

Το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροχρόνιας θεραπείας πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά (βλέπε δεδομένα ενηλίκων στην παράγραφο 5.1).

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για ασθενείς με νόσο του Crohn ηλικίας 6 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 4). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 4: Δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn

Βάρος ασθενούς	**Αρχική Δόση**	**Δόση συντήρησης ξεκινώντας από την εβδομάδα 4**
< 40 kg	• 40 mg την Εβδομάδα 0 και 20 mg την Εβδομάδα 2 Σε περίπτωση που υπάρχει ανάγκη για ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση της μεγαλύτερης δόσης επαγωγής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η εξής δόση: • 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	• 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2 Σε περίπτωση που υπάρχει ανάγκη για ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, γνωρίζοντας ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση της μεγαλύτερης δόσης επαγωγής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η εξής δόση: • 160 mg την Εβδομάδα 0 και 80 mg την Εβδομάδα 2	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη κλινική ανταπόκριση ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δοσολογίας σε:
- < 40 kg: 20 mg κάθε εβδομάδα
- ≥ 40 kg: 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Η συνέχιση της θεραπείας σε έναν ασθενή που δεν έχει ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 12 πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς από 6 έως 17 ετών με ελκώδη κολίτιδα επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 5). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Πίνακας 5: Δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Βάρος ασθενούς	**Αρχική δόση**	**Δόση συντήρησης ξεκινώντας από την εβδομάδα 4***
< 40 kg	• 80 mg την εβδομάδα 0 (χορηγούμενη ως δύο εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα) και 40 mg την εβδομάδα 2 (χορηγούμενη ως μία έγχυση των 40 mg)	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	• 160 mg την εβδομάδα 0 (χορηγούμενο ως τέσσερις εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο εγχύσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες) και 80 mg την εβδομάδα 2 (χορηγούμενα ως δύο εγχύσεις των 40 mg σε μία ημέρα)	80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

* Οι παιδιατρικοί ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν το Hulio θα πρέπει να συνεχίζουν τη σσυνιστώμενη δόση συντήρησης που τους έχει συνταγογραφηθεί.

Η συνέχιση της θεραπείας πέραν των 8 εβδομάδων θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς που δεν επιδεικνύουν σημεία ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Hulio σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες ή/και φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα από την ηλικία των 2 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (πίνακας 6). Το Hulio χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης.

Στην παιδιατρική ραγοειδίτιδα, δεν υπάρχει προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με το Hulio χωρίς τη συγχορήγηση θεραπείας με μεθοτρεξάτη.

Πίνακας 6: Δόση του Hulio για παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα

Βάρος ασθενούς	**Δοσολογικό σχήμα**
<30 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη
≥30 kg	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη

Κατά την έναρξη της θεραπείας με το Hulio μπορεί να χορηγηθεί μια δόση εφόδου 40 mg σε ασθενείς με βάρος <30 kg ή 80 mg σε ασθενείς με βάρος ≥30 kg μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας συντήρησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δόσης εφόδου του Hulio σε παιδιά ηλικίας <6 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του adalimumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Συνιστάται ότι το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροχρόνιας θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται σε ετήσια βάση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Hulio μπορεί να διατίθεται σε άλλες περιεκτικότητες και/ή φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Τρόπος χορήγησης

Το Hulio χορηγείται με υποδόρια έγχυση. Πλήρεις οδηγίες χρήσης παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Ένα φιαλίδιο για παιδιατρική χρήση των 40 mg είναι διαθέσιμο για τους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται χορήγηση δόσης μικρότερης από μια πλήρη δόση των 40 mg.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III/IV) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-ανταγωνιστές είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε σοβαρές λοιμώξεις. Η διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Οι ασθενείς θα πρέπει ως εκ τούτου, να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με adalimumab. Επειδή η αποβολή του adalimumab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και τέσσερις μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Η θεραπεία με το Hulio δεν θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων, μέχρις ότου οι λοιμώξεις τεθούν υπό έλεγχο. Σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε φυματίωση και ασθενείς που ταξίδεψαν σε περιοχές υψηλού κινδύνου για φυματίωση ή ενδημικές μυκητιάσεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο κίνδυνος και τα οφέλη της θεραπείας με Hulio πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Hulio, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η χορήγηση του Hulio θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει μια νέα σοβαρή λοίμωξη ή σήψη και θα πρέπει να γίνει έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής ή αντιμυκητιασικής αγωγής μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του adalimumab σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Σοβαρές λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης, λόγω βακτηριακών, μυκοβακτηριακών, διηθητικών μυκητιασικών, παρασιτικών, ιογενών ή άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως η λιστερίωση, η λεγιονέλλωση και η πνευμονοκύστη, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab.

Άλλες σοβαρές λοιμώξεις που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν πνευμονία, πυελονεφρίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα και σηψαιμία. Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με λοιμώξεις περιπτώσεις νοσηλείας ή περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση.

Φυματίωση

Φυματίωση, συμπεριλαμβανομένων της επανενεργοποίησης και της πρωτοεμφανιζόμενης φυματίωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Οι αναφορές περιλαμβάνουν περιστατικά πνευμονικής και εξωπνευμονικής (π.χ. κεχροειδούς) φυματίωσης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Hulio, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν τόσο για ενεργό όσο και ανενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερή ιατρική εκτίμηση του ιστορικού φυματίωσης των ασθενών ή πιθανή προηγούμενη έκθεση σε άτομα με ενεργό φυματίωση και προηγούμενη και/ή τρέχουσα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι κατάλληλοι έλεγχοι (π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης και ακτινογραφία θώρακος) θα πρέπει να διενεργούνται σε όλους τους ασθενείς (οι τοπικές οδηγίες μπορεί να εφαρμοσθούν). Συνιστάται να καταγράφεται η διεξαγωγή και τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς. Όσοι συνταγογραφούν θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργού φυματίωσης δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Hulio (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις οι οποίες περιγράφονται παρακάτω, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά ο λόγος οφέλους/ασφάλειας της θεραπείας.

Εάν υπάρχει υποψία για λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή από γιατρό με εμπειρία στη φυματίωση.

Εάν διαγνωστεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία με αντιφυματική προφυλακτική αγωγή πριν από την έναρξη του Hulio και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Το ενδεχόμενο χρήσης αντιφυματικής προφυλακτικής αγωγής πριν την έναρξη του Hulio θα πρέπει επίσης να εξεταστεί σε ασθενείς με πολλαπλούς ή σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση παρά την αρνητική δοκιμασία για φυματίωση και σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η επαρκής θεραπεία.

Παρά την προφυλακτική αγωγή για φυματίωση, περιπτώσεις επανενεργοποίησης φυματίωσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με adalimumab. Μερικοί ασθενείς, οι οποίοι έχουν θεραπευτεί με επιτυχία για ενεργό φυματίωση, έχουν αναπτύξει ξανά φυματίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με adalimumab.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να ζητήσουν ιατρική συμβουλή, εάν προκύψουν σημεία/συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν λοίμωξη από φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός, νωθρότητα) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Hulio.

Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις

Ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Αυτές οι λοιμώξεις δεν αναγνωρίζονται συστηματικά σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές και αυτό έχει συντελέσει σε καθυστερήσεις στη κατάλληλη θεραπεία, με αποτέλεσμα κάποιες φορές να έχουν θανατηφόρα έκβαση.

Για ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία και συμπτώματα όπως πυρετό, κακουχία, απώλεια βάρους, εφιδρώσεις, βήχα, δύσπνοια και/ή πνευμονικά διηθήματα ή άλλες σοβαρές συστηματικές ασθένειες με ή χωρίς ταυτόχρονη καταπληξία, θα πρέπει να υπάρχει υποψία για διηθητική μυκητιασική λοίμωξη και η χορήγηση του Hulio θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Η διάγνωση και η χορήγηση εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με ιατρό ειδικό στην περίθαλψη ασθενών με διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει προκύψει σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστή, συμπεριλαμβανομένου του adalimumab, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς του ιού (π.χ., αντιγόνο επιφανείας θετικό). Μερικές περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Β πριν την έναρξη της θεραπείας με adalimumab. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί στον έλεγχο για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, συνιστάται να συμβουλεύονται ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β, οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Hulio θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών οι οποίοι είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β και λαμβάνουν αντιιική θεραπεία σε συνδυασμό με TNF-ανταγωνιστή, ώστε να εμποδίσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, θα πρέπει να διακοπεί το Hulio και να γίνει έναρξη αποτελεσματικής αντιιικής θεραπείας με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Νευρολογικά περιστατικά

Οι TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του adalimumab, έχουν συσχετιστεί σε σπάνιες περιπτώσεις με την εμφάνιση ή την επιδείνωση κλινικών συμπτωμάτων και/ή ακτινολογικών ευρημάτων απομυελινωτικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της οπτικής νευρίτιδας, και περιφερικής απομυελινωτικής νόσου, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré. Οι συνταγογραφούντες γιατροί πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χορήγησης adalimumab σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή με πρόσφατη εκδήλωση απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος. Σε περίπτωση που αναπτυχθεί οποιαδήποτε από αυτές τις διαταραχές, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Hulio. Υπάρχει μια γνωστή συσχέτιση μεταξύ της ενδιάμεσης ραγοειδίτιδας και των απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε ασθενείς με μη λοιμώδη ενδιάμεση ραγοειδίτιδα πρέπει να γίνεται νευρολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με Hulio και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την αξιολόγηση προ-υπαρχουσών ή υπό ανάπτυξη απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με το adalimumab ήταν σπάνιες. Οι μη σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με το adalimumab ήταν μη συχνές κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Αναφορές σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, έχουν προκύψει μετά τη χορήγηση adalimumab. Εάν προκύψει αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση του Hulio πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Σε μια μελέτη 64 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab, δεν παρατηρήθηκε καταστολή της υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου, μείωση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης ή αλλαγή στον αριθμό των ενεργοποιητικών Τ, Β, ΝΚ κυττάρων, των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετερόφιλων.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στις ελεγχόμενες ομάδες κλινικών δοκιμών με TNF-ανταγωνιστές, περισσότερες περιπτώσεις κακοήθειας συμπεριλαμβανομένου και του λεμφώματος έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν TNF-ανταγωνιστές συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια. Μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πάσχοντες από χρόνια, υψηλής ενεργότητας φλεγμονώδη νόσο, το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου. Με την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας και άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή.

Μετά την κυκλοφορία, κακοήθειες, μερικές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας έως 22 ετών) που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία ≤18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του adalimumab. Το ήμισυ περίπου των περιπτώσεων ήταν λεμφώματα. Οι άλλες περιπτώσεις αντιπροσώπευαν μια ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες συνήθως συνδεόμενες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές.

Μετά την κυκλοφορία έχουν ταυτοποιηθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος Τ κυττάρων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Αυτός ο σπάνιος τύπος λεμφώματος Τ κυττάρων έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος Τ κυττάρων με το adalimumab έχουν προκύψει σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα θεραπεία με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη για φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Ο δυνητικός κίνδυνος με τον συνδυασμό αζαθειοπρίνης ή 6-μερκαπτοπουρίνης και adalimumab θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοσπληνικού λεμφώματος Τ κυττάρων σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Hulio (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με adalimumab συνεχίζεται παρά την ανάπτυξη κακοήθειας. Για αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση adalimumab σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Όλοι οι ασθενείς και ιδιαίτερα οι ασθενείς με ιατρικό ιστορικό εκτεταμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή οι ασθενείς με ψωρίαση και με ιστορικό θεραπείας με ψωραλένιο+υπεριώδη ακτινοβολία Α (PUVA) θα πρέπει να εξετάζονται για παρουσία μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio. Μελάνωμα και καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma) έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές συμπεριλαμβανομένου του adalimumab (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μία ερευνητική κλινική δοκιμή, η οποία αξιολογεί τη χρήση ενός άλλου TNF-ανταγωνιστή, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ), έχουν αναφερθεί περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στον πνεύμονα ή στην κεφαλή και στον τράχηλο, στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό συχνού καπνίσματος. Επομένως, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, όταν χρησιμοποιείται οποιοσδήποτε TNF-ανταγωνιστής σε ΧΑΠ ασθενείς, όπως επίσης και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια εξαιτίας του συχνού καπνίσματος.

Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με adalimumab επηρεάζει τον κίνδυνο για ανάπτυξη δυσπλασίας ή καρκίνου του παχέος εντέρου. Όλοι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για δυσπλασία ή καρκίνο του παχέος εντέρου (για παράδειγμα, ασθενείς με μακροχρόνια ελκώδη κολίτιδα ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα) ή οι οποίοι είχαν προηγούμενο ιστορικό δυσπλασίας ή καρκίνωμα του παχέος εντέρου θα πρέπει να εξετάζονται για δυσπλασία ανά τακτά χρονικά διαστήματα πριν τη θεραπεία και καθ' όλη την πορεία της νόσου τους. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει κολονοσκόπηση και βιοψίες σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Αιματολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πανκυτταροπενίας συμπεριλαμβανομένης και της απλαστικής αναιμίας κατά τη χορήγηση ανταγωνιστών του TNF. Ανεπιθύμητες ενέργειες του αιμοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής κυτταροπενίας (π.χ. θρομβοπενία, λευκοπενία) έχουν αναφερθεί με το adalimumab. Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να γίνει η σύσταση να αναζητήσουν άμεση ιατρική υποστήριξη, εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ύποπτα για δυσκρασία του αίματος (π.χ. επιμένων πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα) ενόσω λαμβάνουν το adalimumab. Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Hulio θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένες σημαντικές αιματολογικές ανωμαλίες.

Εμβόλια

Παρόμοιες ανταποκρίσεις αντισωμάτων ως προς το πρότυπο 23-σθενές πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο και το τριδύναμο εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη σε 226 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab.

Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, οι παιδιατρικοί ασθενείς να έχουν πραγματοποιήσει τους απαραίτητους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με adalimumab.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab είναι δυνατό να κάνουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός των εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ. εμβόλιο BCG). Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς για τα βρέφη που εκτίθενται σε adalimumab *στη μήτρα* δεν συνιστάται για 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση adalimumab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μία κλινική δοκιμή με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις επιδείνωσης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab. Το adalimumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας I/II κατά NYHA). Το Hulio αντενδείκνυται στη μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το adalimumab πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Hulio ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με adalimumab στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων είναι άγνωστη. Εάν ένας ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα ύποπτα για σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο μετά τη θεραπεία με το Hulio και είναι θετικός για αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA, δεν θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Hulio (βλ. παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDS ή TNF-ανταγωνιστών

Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με ταυτόχρονη χορήγηση anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή, του etanercept, χωρίς κανένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος σε σύγκριση με τη χορήγηση του etanercept ως μονοθεραπεία. Εξαιτίας της φύσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό etanercept και anakinra, είναι πιθανό να προκύψουν όμοιες τοξικές επιδράσεις με το συνδυασμό anakinra και άλλου TNF-ανταγωνιστή. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δεν συνιστάται.(βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του adalimumab με άλλα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) (π.χ. anakinra και abatacept) ή άλλους TNF-ανταγωνιστές δεν συνιστάται, λόγω πιθανού αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων, και για άλλες πιθανές φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις. (βλ. παράγραφο 4.5).

Χειρουργικές επεμβάσεις

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια στις χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών που λαμβάνουν adalimumab. Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του adalimumab θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν προγραμματίζεται μια χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ενώ βρίσκονται υπό θεραπεία με το adalimumab, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για λοιμώξεις και να λαμβάνονται τα ανάλογα μέτρα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική επέμβαση ενώ λαμβάνουν adalimumab.

Απόφραξη του λεπτού εντέρου

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn είναι πιθανό να υποδηλώνει τη παρουσία ινωτικού στενώματος το οποίο είναι πιθανό να απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το adalimumab δεν επιδεινώνει ούτε προκαλεί στενώματα.

Ηλικιωμένοι

Η συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν adalimumab ηλικίας άνω των 65 ετών (3,7%) ήταν υψηλότερη από εκείνη για ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (1,5%). Μερικές από αυτές είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ιδιαίτερη προσοχή σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων εφιστάται κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε εμβόλια παραπάνω.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Σορβιτόλη
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν/ ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,8 ml δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Πολυσορβικό 80
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,8 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 40 mg και σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, που ισοδυναμεί με 1,0 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το adalimumab έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα που λαμβάνουν adalimumab ως μονοθεραπεία και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και μεθοτρεξάτη. Ο σχηματισμός αντισωμάτων ήταν χαμηλότερος όταν το adalimumab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη χρήση του ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση του adalimumab χωρίς μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένο σχηματισμό αντισωμάτων, αύξηση της κάθαρσης του adalimumab και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ο συνδυασμός του adalimumab με anakinra δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο συνδυασμός του adalimumab με abatacept δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εξετάζεται η χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης την οποία και να συνεχίζουν για τουλάχιστον πέντε μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Hulio.

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός (περίπου 2 100) προοπτικά συλλεγμένων κυήσεων που εκτέθηκαν σε adalimumab έχοντας ως αποτέλεσμα την γέννηση ζώντων νεογνών με γνωστές εκβάσεις, περιλαμβάνοντας περισσότερες από 1 500 κυήσεις με έκθεση στο adalimumab στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, δεν υποδεικνύει μια αύξηση στη συχνότητα δυσπλασίας στο νεογνό.

Σε μία προοπτική καταγραφή εγγράφηκαν 257 γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) ή νόσο του Crohn (CD) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με adalimumab τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 120 γυναίκες με PA ή CD οι οποίες δεν έλαβαν θεραπεία με adalimumab. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο επιπολασμός της γέννησης με σημαντικές συγγενείς διαμαρτίες. Το ποσοστό των κυήσεων οι οποίες έληξαν με μια τουλάχιστον γέννηση ζωντανού νεογέννητου βρέφους με μια μείζονα συγγενή διαμαρτία ήταν 6/69 (8,7%) στις γυναίκες με PA που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 5/74 (6,8%) στις γυναίκες με PA που δεν έλαβαν θεραπεία (μη προσαρμοσμένο OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) και 16/152 (10,5%) στις γυναίκες με CD που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 3/32 (9,4%) στις γυναίκες με CD που δεν έλαβαν θεραπεία (μη προσαρμοσμένο OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Το προσαρμοσμένο OR (λαμβάνεται υπόψη για τις διαφορές από την αρχική τιμή) ήταν 1,10 (95% CI 0,45-2,73) κατά τον συνδυασμό PA και CD. Δεν υπήρχαν διακριτές διαφορές μεταξύ των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και γυναικών που δεν έλαβαν θεραπεία ως προς τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αυτόματων αποβολών, ελάσσονων συγγενών διαμαρτιών, πρόωρου τοκετού, μεγέθους νεογνού και σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων και δεν αναφέρθηκαν τοκετοί νεκρού εμβρύου ή κακοήθειες. Η ερμηνεία των δεδομένων ενδέχεται να επηρεάστηκε λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών της μελέτης, περιλαμβανομένων του μικρού μεγέθους δείγματος και του μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού.

Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη που διεξήχθη σε πιθήκους, δεν υπήρξαν ενδείξεις μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα για τη νεογνική τοξικότητα του adalimumab (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λόγω της αναστολής του TNFα, το adalimumab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες ανταποκρίσεις του νεογέννητου. Το adalimumab πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εφόσον σαφώς χρειάζεται.

Το adalimumab μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να εισέλθει στον ορό των νεογνών που γεννήθηκαν από γυναίκες που έλαβαν adalimumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κατά

συνέπεια, αυτά τα βρέφη μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη. Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς για τα βρέφη που εκτίθενται σε adalimumab *στη μήτρα* δεν συνιστάται για 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση adalimumab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Περιορισμένες πληροφορίες από την δημοσιευμένη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι το adalimumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις με την παρουσία του adalimumab στο ανθρώπινο γάλα να είναι σε συγκεντρώσεις 0,1% έως 1% σε σχέση με τη συγκέντρωση στον ορό του αίματος της μητέρας. Όταν χορηγούνται από του στόματος, οι πρωτεΐνες των ανοσοσφαιρινών G υφίστανται εντερική πρωτεόλυση και έχουν πτωχή βιοδιαθεσιμότητα. Δεν αναμένονται επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη. Συνεπώς, το adalimumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Προκλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις του adalimumab στη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Hulio μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ίλιγγος και διαταραχή της όρασης μπορεί να συμβούν μετά τη χορήγηση του Hulio (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το adalimumab μελετήθηκε σε 9 506 ασθενείς κατά τη διάρκεια κύριων ελεγχόμενων και ανοικτής επισήμανσης δοκιμών για περίοδο μέχρι 60 μήνες ή περισσότερο. Αυτές οι δοκιμές περιλάμβαναν τόσο ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσο και με μακροχρόνια νόσο, νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα), καθώς και ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (AS)), ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, ψωρίαση, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα και ραγοειδίτιδα. Στις κύριες ελεγχόμενες μελέτες συμμετείχαν 6 089 ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 3.801 ασθενείς που έλαβαν εικονικό ή δραστικό συγκριτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου.

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής, ελεγχόμενης φάσης των κύριων μελετών ήταν 5,9% για τους ασθενείς που έλαβαν το adalimumab και 5,4% για τους ασθενείς μάρτυρες.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λοιμώξεις (όπως η ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπίτιδα), αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (ερύθημα, κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), κεφαλαλγία και μυοσκελετικός πόνος.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί για το adalimumab. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως το adalimumab, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου.
Θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων της σήψης, των ευκαιριακών λοιμώξεων και της φυματίωσης), επανενεργοποίηση του ιού ηπατίτιδας Β (HBV) και διάφορες κακοήθειες [συμπεριλαμβανομένων της λευχαιμίας, του λεμφώματος και του ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ Τ κυττάρων (HSTCL)] έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση του adalimumab.

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Αυτά περιλαμβάνουν σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας, απλαστικής αναιμίας, απομυελινωτικών συμβάντων κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος και αναφορές για συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, καταστάσεων που προσομοιάζουν με λύκο και σύνδρομο Stevens-Johnson.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιες στη συχνότητα και στον τύπο με εκείνες που εμφανίστηκαν σε ενήλικες ασθενείς.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο παρακάτω κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία και παρουσιάζεται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας στον πίνακα 7 που ακολουθεί: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1 000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10 000 έως <1/1 000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Έχει συμπεριληφθεί η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε μεταξύ των διαφόρων ενδείξεων. Ένας αστερίσκος (*) εμφανίζεται στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΣ) εάν περαιτέρω πληροφορίες βρίσκονται σε κάποια άλλα σημεία των παραγράφων 4.3, 4.4 και 4.8.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, της πνευμονίας, της παραρρινοκολπίτιδας, της φαρυγγίτιδας, της ρινοφαρυγγίτιδας και της ιογενούς ερπητικής πνευμονίας)
	Συχνές	Συστηματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων της σηψαιμίας, της καντιντίασης και της γρίπης), εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της ιογενούς γαστρεντερίτιδας), λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (συμπεριλαμβανομένων της παρονυχίας, της κυτταρίτιδας, του κηρίου, της νεκρωτικής περιτονίτιδας και του έρπητα ζωστήρα), λοιμώξεις του αυτιού, στοματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων του απλού έρπητα, του στοματικού έρπητα και των λοιμώξεων των δοντιών), λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της μυκητιασικής αιδοιοκολπίτιδας), λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας), μυκητιασικές λοιμώξεις, λοιμώξεις των αρθρώσεων

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
	Όχι συχνές	Νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της ιογενούς μηνιγγίτιδας), ευκαιριακές λοιμώξεις και φυματίωση (συμπεριλαμβανομένων της κοκκιδιοειδομύκωσης, της ιστοπλάσμωσης και της λοίμωξης από το mycobacterium avium complex), βακτηριακές λοιμώξεις, οφθαλμικές λοιμώξεις, εκκολπωματίτιδα[1)]
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)[*]	Συχνές	Καρκίνος του δέρματος με εξαίρεση το μελάνωμα (συμπεριλαμβανομένων του βασικοκυτταρικού καρκινώματος και του καρκινώματος πλακωδών κυττάρων), καλοήθες νεόπλασμα
	Όχι συχνές	Λέμφωμα[**], συμπαγές νεόπλασμα οργάνου (συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, του νεοπλάσματος πνεύμονα και του νεοπλάσματος θυρεοειδούς), μελάνωμα[**]
	Σπάνιες	Λευχαιμία[1)]
	Μη γνωστές	Ηπατοσπληνικό λέμφωμα Τ κυττάρων[1)], Καρκίνωμα κυττάρων Merkel (νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του δέρματος)[1)], Σάρκωμα Kaposi
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος[*]	Πολύ συχνές	Λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένων της ουδετεροπενίας και της ακοκκιοκυττάρωσης), αναιμία
	Συχνές	Λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία
	Όχι συχνές	Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
	Σπάνιες	Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[*]	Συχνές	Υπερευαισθησία, αλλεργίες (συμπεριλαμβανομένης της εποχικής αλλεργίας)
	Όχι συχνές	Σαρκοείδωση[1)], αγγειίτιδα
	Σπάνιες	Αναφυλαξία[1)]
	Πολύ συχνές	Αυξημένα λιπίδια

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υποκαλιαιμία, αυξημένο ουρικό οξύ, μη φυσιολογικά επίπεδα νατρίου στο αίμα, υπασβεστιαιμία, υπεργλυκαιμία, υποφωσφαταιμία, αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης), άγχος, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος*	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Παραισθησίες (συμπεριλαμβανομένης της υπαισθησίας), ημικρανία, συμπίεση νευρικής ρίζας
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο[1)], τρόμος, νευροπάθεια
	Σπάνιες	Σκλήρυνση κατά πλάκας, απομυελινωτικές διαταραχές (π.χ. οπτική νευρίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré)[1)]
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Διαταραχή της όρασης, επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, οφθαλμικό οίδημα
	Όχι συχνές	Διπλωπία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ίλιγγος
	Όχι συχνές	Κώφωση, εμβοές
Καρδιακές διαταραχές*	Συχνές	Ταχυκαρδία
	Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου[1)], αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
	Σπάνιες	Καρδιακή ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, ερυθρίαση, αιμάτωμα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
	Όχι συχνές	Αορτικό ανεύρυσμα, αγγειακή αρτηριακή απόφραξη, θρομβοφλεβίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*	Συχνές	Άσθμα, δύσπνοια, βήχας
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή[1)], διάμεση πνευμονοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, πλευριτική συλλογή[1)]
	Σπάνιες	Πνευμονική ίνωση[1)]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος
	Συχνές	Γαστρεντερική αιμορραγία, δυσπεψία, γαστρο-οισοφαγική παλινδρομική νόσος, σύνδρομο ξηρότητας (sicca)
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα, δυσφαγία, οίδημα προσώπου
	Σπάνιες	Διάτρηση του εντέρου[1)]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*	Πολύ συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
	Όχι συχνές	Χολοκυστίτιδα και χολολιθίαση, ηπατική στεάτωση, αυξημένη χολερυθρίνη
	Σπάνιες	Ηπατίτιδα, επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β[1)], αυτοάνοση ηπατίτιδα[1)]
	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια[1)]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του αποφολιδωτικού εξανθήματος)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
	Συχνές	Επιδείνωση ή νέα εμφάνιση ψωρίασης (συμπεριλαμβάνεται φλυκταινώδης ψωρίαση παλαμών και πελμάτων)[1)], κνίδωση, μωλωπισμός (συμπεριλαμβανομένης της πορφύρας), δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του εκζέματος), ρήξη όνυχα,υπερίδρωση, αλωπεκία[1)], κνησμός
	Όχι συχνές	Νυχτερινή εφίδρωση, ουλή
	Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα[1)], σύνδρομο Stevens-Johnson[1)], αγγειοοίδημα[1)], δερματική αγγειίτιδα[1)], λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος[1)]
	Μη γνωστές	Επιδείνωση των συμπτωμάτων δερματομυοσίτιδας[1)]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινικής φωσφοκινάσης στο αίμα)
	Όχι συχνές	Ραβδομυόλυση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
	Σπάνιες	Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο[1)]
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία, αιματουρία
	Όχι συχνές	Νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης[*]	Πολύ συχνές	Αντίδραση στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος στη θέση της ένεσης)
	Συχνές	Θωρακικό άλγος, οίδημα, πυρεξία[1)]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
	Όχι συχνές	Φλεγμονή
Παρακλινικές εξετάσεις*	Συχνές	Διαταραχές της πήξης και αιμορραγικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένου του παρατεταμένου χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης), θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων (συμπεριλαμβανομένων των αντισωμάτων κατά διπλής έλικος DNA), αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος
	Μη γνωστές	Αυξημένο βάρος[2)]
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Καθυστερημένη επούλωση

* περαιτέρω πληροφορίες παρέχονται αλλού, στις ενότητες 4.3, 4.4 και 4.8

** συμπεριλαμβανομένων ανοικτών μελετών επέκτασης

1) συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από αυθόρμητες αναφορές

2) Η μέση μεταβολή βάρους από την αρχική τιμή με το adalimumab κυμαινόταν από 0,3 kg έως 1,0 kg για τις ενδείξεις ενηλίκων σε σύγκριση με (μείον) -0,4 kg έως 0,4 kg με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια θεραπείας 4-6 μηνών. Αύξηση βάρους της τάξης των 5-6 kg παρατηρήθηκε επίσης και σε μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης με μέση διάρκεια έκθεσης περίπου 1-2 ετών, χωρίς ομάδα ελέγχου, ιδίως σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης δεν είναι σαφής, ενδέχεται όμως να σχετίζεται με την αντιφλεγμονώδη δράση του adalimumab.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Το προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα που έλαβαν εβδομαδιαία θεραπεία με adalimumab ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του adalimumab.

Ραγοειδίτιδα

Το προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς με ραγοειδίτιδα που έλαβαν θεραπεία με adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του adalimumab.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στις κύριες ελεγχόμενες δοκιμές σε ενήλικες και παιδιά, το 12,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ερύθημα και/ή κνησμός, αιμορραγία, πόνος ή οίδημα), συγκριτικά με το 7,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή ενεργό φάρμακο μάρτυρα. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης γενικά δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Λοιμώξεις

Στις κύριες ελεγχόμενες δοκιμές σε ενήλικες και παιδιά, το ποσοστό λοίμωξης ήταν 1,51 ανά έτος ασθενούς στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 1,46 ανά έτος ασθενούς σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο μάρτυρα. Οι λοιμώξεις περιελάμβαναν κυρίως

ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπίτιδα. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab αφού υποχώρησε η λοίμωξη.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,04 ανά έτος ασθενούς σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 0,03 ανά έτος ασθενούς σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες και ανοικτές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά με το adalimumab, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων και σπάνια εμφανιζόμενων θανατηφόρων λοιμώξεων), όπως αναφορές φυματίωσης (περιλαμβάνεται και κεγχροειδής και εξωπνευμονική) και διηθητικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. διάχυτη ή εξωπνευμονική ιστοπλάσμωση, βλαστομυκητίαση, κοκκιδιοειδομυκητίαση, πνευμονοκύστη, καντιντίαση, ασπεργίλλωση και λιστερίωση). Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυματίωση εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους οκτώ μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι πιθανό να συνδέεται με υποτροπή λανθάνουσας νόσου.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια δοκιμών του adalimumab σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα) δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 249 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 655,6 έτη ασθενών. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες σε 192 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 498,1 έτη ασθενών κατά τη διάρκεια δοκιμών του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn. Κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 77 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 80,0 έτη ασθενών. Κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν παρατηρήθηκε καμία κακοήθεια σε 93 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 65,3 έτη ασθενών. Κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ραγοειδίτιδα δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες σε 60 παιδιατρικούς ασθενείς με έκθεση 58,4 έτη ασθενών.

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων μερών κύριων δοκιμών του adalimumab σε ενήλικες με διάρκεια τουλάχιστον 12 εβδομάδες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και ραγοειδίτιδα, παρατηρήθηκαν κακοήθειες, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 6,8 (4,4, 10,5) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ 5 291 ασθενών που έλαβαν adalimumab *έναντι* συχνότητας 6,3 (3,4, 11,8) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ 3 444 ασθενών μαρτύρων (η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 4,0 μήνες για το adalimumab και 3,8 μήνες για τους ασθενείς μάρτυρες). Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος ήταν 8,8 (6,0, 13,0) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 3,2 (1,3, 7,6) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Από αυτούς τους καρκίνους του δέρματος, έχει παρατηρηθεί καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο με συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 2,7 (1,4, 5,4) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 0,7 (0,2, 2,7) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1 000 έτη ασθενών μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν τα ελεγχόμενα μέρη αυτών των μελετών και οι εν εξελίξει και ολοκληρωμένες ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μέση διάρκεια περίπου 3,3 χρόνια, 6 427 ασθενείς και πάνω από 26 439 ασθενείς-έτη θεραπείας, η παρατηρηθείσα συχνότητα κακοηθειών, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι περίπου 8,5 ανά 1 000 ασθενείς-έτη. Η παρατηρηθείσα συχνότητα των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος είναι περίπου 9,6 ανά 1 000 έτη ασθενών και η παρατηρηθείσα συχνότητα των λεμφωμάτων είναι περίπου 1,3 ανά 1 000 έτη ασθενών.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003 μέχρι το Δεκέμβριο 2010, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφείσα αυθόρμητη συχνότητα των κακοηθειών είναι

περίπου 2,7 ανά 1 000 ασθενείς-έτη θεραπείας. Η καταγραφείσα αυθόρμητη συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και τα λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,3 ανά 1 000 ασθενείς-έτη θεραπείας, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος Τ κυττάρων μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού των ασθενών ελέγχθηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλά χρονικά σημεία στις μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας I–V. Σε αυτές τις δοκιμές, το 11,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και το 8,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο μάρτυρα οι οποίοι είχαν αρνητικούς τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας, παρουσίασαν θετικούς τίτλους κατά την εβδομάδα 24. Δύο από τους 3 441 ασθενείς που έλαβαν adalimumab σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξαν κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο. Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε νεφρίτιδα του λύκου ή συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 4 και 104 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ηλικίας 4 έως 17 ετών και σε ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ηλικίας 6 έως 17 ετών, αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 6,1% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα. Οι περισσότερες αυξήσεις της ALT παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 2 έως <4 ετών.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα με περίοδο ελέγχου κυμαινόμενη από 4 έως 52 εβδομάδες, αυξήσεις ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο μάρτυρα.

Στην κλινική δοκιμή Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με παιδιατρική νόσο του Crohn, στην οποία αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δύο δοσολογικών σχημάτων συντήρησης προσαρμοσμένων στο σωματικό βάρος έπειτα από θεραπεία επαγωγής διάρκειας έως 52 εβδομάδων προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος, αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 2,6% (5/192) των ασθενών, 4 εκ των οποίων λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κατά την έναρξη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 3 του adalimumab σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 24 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 του adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές του adalimumab (αρχικές δόσεις 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, ακολουθούμενες από 40 mg κάθε εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 4), σε ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 16 εβδομάδων,

αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το adalimumab (αρχικές δόσεις 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενες από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 1), σε ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα για έως 80 εβδομάδες, με μια διάμεση έκθεση 166,5 ημερών και 105,0 ημερών με adalimumab και φάρμακο μάρτυρα, αντίστοιχα, αυξήσεις της ALT ≥3 × ULN παρατηρήθηκαν στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Στην ελεγχόμενη δοκιμή Φάσης 3 του Humira σε ασθενείς με παιδιατρική ελκώδη κολίτιδα (N=93), η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μιας δόσης συντήρησης 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα (N=31) και μιας δόσης συντήρησης 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα (N=32), μετά από αρχική δόση προσαρμοσμένη ως προς το βάρος σώματος κατά 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και κατά 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2 (N=63) ή αρχική δόση 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0, εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2 (N=30), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT ≥ 3 x ULN στο 1,1% (1/93) των ασθενών.

Σε όλες τις ενδείξεις σε κλινικές μελέτες οι ασθενείς με αυξημένη ALT ήταν ασυμπτωματικοί και στις περισσότερες περιπτώσεις οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υποχώρησαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας. Ωστόσο, υπήρξαν επίσης αναφορές μετά την κυκλοφορία ηπατικής ανεπάρκειας καθώς και λιγότερο σοβαρών ηπατικών διαταραχών που μπορεί να προηγηθούν της ηπατικής ανεπάρκειας, όπως ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη

Σε μελέτες σε ενήλικες με νόσο του Crohn, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κακοήθεια ή σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκε με το συνδυασμό adalimumab και αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη συγκριτικά με το adalimumab ως μονοθεραπεία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που οδήγησε σε περιορισμό της δόσης. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που έχει αξιολογηθεί ήταν οι πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 10 mg/kg, το οποίο είναι περίπου 15 φορές μεγαλύτερο από τη συνιστώμενη δόση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-α). Κωδικός ATC: L04AB04

Το Hulio είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

Μηχανισμός δράσης

Το adalimumab προσδένεται ειδικά στον TNF και εξουδετερώνει τη βιολογική λειτουργία του TNF παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή του με τους p55 και p75 υποδοχείς TNF στη επιφάνεια των κυττάρων.

Το adalimumab τροποποιεί επίσης τις βιολογικές ανταποκρίσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από τον TNF, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης που ευθύνονται για τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων (ELAM-1, VCAM-1 και ICAM-1 με ένα IC_{50} 0,1–0,2 nM).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη θεραπεία με adalimumab, παρατηρήθηκε ταχεία μείωση των επιπέδων των δεικτών της οξείας φάσεως της φλεγμονής [C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR)] και των κυτοκινών του ορού (IL-6), συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα επίπεδα ορού των μεταλλοπρωτεϊνασών της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP-1 και MMP-3) που προκαλούν ανακατασκευή του ιστού που ευθύνεται για την καταστροφή του χόνδρου μειώθηκαν επίσης μετά τη χορήγηση του adalimumab. Οι ασθενείς που έλαβαν το adalimumab παρουσίαζαν συνήθως βελτίωση των αιματολογικών σημείων της χρόνιας φλεγμονής.

Επίσης, παρατηρήθηκε ταχεία μείωση των επιπέδων της CRP σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και διαπυητική ιδρωταδενίτιδα μετά τη θεραπεία με adalimumab. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των κυττάρων που εκφράζουν δείκτες φλεγμονής στο παχύ έντερο συμπεριλαμβανομένης σημαντικής μείωσης της έκφρασης του TNFα. Ενδοσκοπικές μελέτες του εντερικού βλεννογόνου έδειξαν στοιχεία επούλωσης του βλεννογόνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 3.000 ασθενείς σε όλες τις κλινικές δοκιμές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές και καλώς ελεγχόμενες μελέτες. Μερικοί ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για περίοδο μέχρι 120 μήνες.

Στη μελέτη RA I αξιολογήθηκαν 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥18 ετών, είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και είχαν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα με χορήγηση μεθοτρεξάτης σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg (10 mg σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη) ανά εβδομάδα και στους οποίους η δόση της μεθοτρεξάτης παρέμεινε σταθερή σε 10 έως 25 mg ανά εβδομάδα. Δόσεις των 20, 40 ή 80 mg adalimumab ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν ανά δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη RA II αξιολόγησε 544 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥18 ετών και είχαν αποτύχει στη θεραπεία με ένα τουλάχιστον τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Δόσεις των 20 ή 40 mg adalimumab χορηγήθηκαν με υποδόρια ένεση κάθε δεύτερη εβδομάδα με εικονικό φάρμακο στις ενδιάμεσες εβδομάδες ή κάθε εβδομάδα επί 26 εβδομάδες. Το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε κάθε εβδομάδα για την ίδια χρονική διάρκεια. Δε χορηγήθηκε κανένα άλλο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο.

Η μελέτη RA III αξιολόγησε 619 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥18 ετών, και οι οποίοι είχαν μη αποτελεσματική ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη σε δόσεις των 12,5 έως 25 mg ή οι οποίοι είχαν δυσανεξία σε 10 mg μεθοτρεξάτης κάθε εβδομάδα. Υπήρχαν τρεις ομάδες σε αυτή τη μελέτη. Η πρώτη έλαβε ενέσεις εικονικού φαρμάκου ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η δεύτερη έλαβε 20 mg adalimumab ανά εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Η τρίτη

ομάδα έλαβε 40 mg adalimumab ανά δεύτερη εβδομάδα με ενέσεις εικονικού φαρμάκου στις ενδιάμεσες εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση των πρώτων 52 εβδομάδων, 457 ασθενείς εντάχθηκαν σε ανοικτή μελέτη επέκτασης, στην οποία χορηγούνταν 40 mg adalimumab/methotrexate (MTX) κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι και 10 χρόνια.

Η μελέτη RA IV αξιολόγησε κυρίως την ασφάλεια σε 636 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥18 ετών. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ή παρέμειναν στην προϋπάρχουσα αντιρευματική θεραπεία τους με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία αυτή ήταν σταθερή για τουλάχιστον 28 ημέρες. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη και/ή άλατα χρυσού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg adalimumab ή εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη RA V αξιολόγησε 799 ενήλικες ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη με μέτρια έως σοβαρή πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση διάρκεια θεραπείας λιγότερο από 9 μήνες). Σε αυτή τη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού μεθοτρεξάτης με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, του adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως μονοθεραπεία και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία, όσον αφορά στη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων και στο βαθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα για 104 εβδομάδες. Μετά το πέρας των πρώτων 104 εβδομάδων, 497 ασθενείς συμμετείχαν σε μια ανοικτή φάση επέκτασης στην οποία χορηγούνταν 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για περίοδο μέχρι και 10 χρόνια.

Το πρωτεύον τελικό σημείο στις μελέτες RA I, II και III και το δευτερεύον τελικό σημείο στη μελέτη RA IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) 20 την εβδομάδα 24 ή 26. Το πρωτεύον τελικό σημείο στη μελέτη RA V ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση κατά ACR 50 την εβδομάδα 52. Οι μελέτες RA III και V είχαν ένα επιπρόσθετο πρωτεύον τελικό σημείο κατά την εβδομάδα 52: την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (βάσει των ακτινολογικών ευρημάτων). Η μελέτη RA III είχε επίσης ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

ACR ανταπόκριση

Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν adalimumab και παρουσίασαν ανταποκρίσεις κατά ACR 20, 50 και 70 ήταν σταθερό στις μελέτες RA I, II και III. Τα αποτελέσματα της δόσης των 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα συνοψίζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8: Ανταποκρίσεις κατά ACR σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	**Μελέτη RA I[α**]**		**Μελέτη RA II[α**]**		**Μελέτη RA III[α**]**	
	Εικονικό φάρμακο/ MTX[γ] n=60	**Adalimumab[β]/ MTX[γ] n=63**	**Εικονικό φάρμακο n=110**	**Adalimumab[β] n=113**	**Εικονικό φάρμακο/ MTX[γ] n=200**	**Adalimumab/ MTX[γ] n=207**
ACR 20						
6 μήνες	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 μήνες	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 μήνες	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 μήνες	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 μήνες	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 μήνες	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	4,5%	23,2%

[α] Μελέτη RA I σε 24 εβδομάδες, μελέτη RA II σε 26 εβδομάδες και μελέτη RA III σε 24 και 52 εβδομάδες
[β] 40 mg adalimumab χορηγούμενα κάθε δεύτερη εβδομάδα
[γ] MTX = μεθοτρεξάτη
[**] p<0,01, adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

Στις μελέτες RA I–IV, όλα τα μεμονωμένα στοιχεία των ανταποκρίσεων σύμφωνα με το ACR [αριθμός επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και του άλγους από τον γιατρό και τον ασθενή, τιμές δείκτη ανικανότητας (HAQ) και επίπεδα CRP (mg/dl)] βελτιώθηκαν στις 24 ή 26 εβδομάδες έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη RA III, οι βελτιώσεις αυτές διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA III, οι περισσότεροι ασθενείς που είχαν ACR ανταπόκριση διατήρησαν την ανταπόκριση όταν παρακολουθήθηκαν μέχρι και 10 χρόνια. Από 207 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, 114 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 5 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 86 ασθενείς (75,4%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 72 ασθενείς (63,2%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 41 ασθενείς (36%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70. Από 207 ασθενείς, 81 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 10 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 64 ασθενείς (79,0%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 56 ασθενείς (69,1%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 43 ασθενείς (53,1%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70.

Στη μελέτη RA IV, η ανταπόκριση ACR 20 των ασθενών που έλαβαν adalimumab μαζί με τη συνήθη θεραπεία, ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με τη συνήθη θεραπεία (p<0,001).

Στις μελέτες RA I–IV, οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ανταποκρίσεις ACR 20 και 50 συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ήδη από την πρώτη ή τη δεύτερη εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη RA V σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ποτέ μεθοτρεξάτη, η θεραπεία συνδυασμού με adalimumab και μεθοτρεξάτη οδήγησε σε γρηγορότερες και σημαντικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις ACR από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη την εβδομάδα 52 και οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν την εβδομάδα 104 (βλ. πίνακα 9).

Πίνακας 9: Ανταποκρίσεις ACR στη μελέτη RA V (ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	**MTX n=257**	**Adalimumab n=274**	**Adalimumab/MTX n=268**	**Τιμή p[α]**	**Τιμή p[β]**	**Τιμή p[γ]**
ACR 20						
Εβδομάδα 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Εβδομάδα 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Εβδομάδα 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Εβδομάδα 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Εβδομάδα 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Εβδομάδα 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

[α] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U.
[β] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U
[γ] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με adalimumab και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA V, τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR διατηρήθηκαν όταν παρακολουθήθηκαν για διάστημα έως 10 χρόνια. Από 542 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, 170 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 10 χρόνια. Μεταξύ αυτών, 154 ασθενείς (90,6%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 20, 127 ασθενείς (74,7%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 50 και 102 ασθενείς (60,0%) είχαν ανταποκρίσεις ACR 70.

Την εβδομάδα 52, το 42,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση [DAS28 (CRP) <2,6] συγκριτικά με το 20,6% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία και το 23,4% των ασθενών που έλαβαν adalimumab ως μονοθεραπεία. Η θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης ήταν τόσο κλινικά όσο και στατιστικά ανώτερη από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη (p<0,001) και τη μονοθεραπεία με adalimumab (p<0,001) ως προς την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ανταπόκριση για τις δύο μονοθεραπείες ήταν παρόμοια (p=0,447). Από τους 342 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με adalimumab ή θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης που συμμετείχαν στην ανοικτή μελέτη επέκτασης, 171 ασθενείς συμπλήρωσαν 10 χρόνια θεραπείας με adalimumab. Μεταξύ αυτών, 109 άτομα (63,7%) έχουν αναφερθεί να βρίσκονται σε ύφεση στα 10 χρόνια.

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη RA III, όπου οι ασθενείς που λάμβαναν adalimumab είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσης διάρκειας περίπου 11 ετών, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (TSS) και των επιμέρους δεικτών του, της βαθμολογίας των διαβρώσεων και της βαθμολογίας της στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος. Οι ασθενείς που λάμβαναν adalimumab/μεθοτρεξάτη έδειξαν σημαντικά μικρότερη ακτινολογική εξέλιξη από τους ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία στους 6 και 12 μήνες (βλ. πίνακα 10).

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA III, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης διατηρήθηκε για 8 και 10 χρόνια σε μία υποομάδα ασθενών. Στα 8 χρόνια, 81 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά. Από αυτούς, 48 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την αρχική βαθμολογία αναφοράς του τροποποιημένου Total Sharp Score (mTSS) της τάξεως του 0,5 ή λιγότερο. Στα 10 χρόνια, 79 από 207 ασθενείς οι οποίοι αρχικά έλαβαν θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα αξιολογήθηκαν ακτινολογικά. Μεταξύ αυτών, 40 ασθενείς δεν έδειξαν καμία εξέλιξη της δομικής βλάβης όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την αρχική βαθμολογία αναφοράς του τροποποιημένου Total Sharp Score (mTSS) της τάξεως του 0,5 ή λιγότερο.

Πίνακας 10: Ακτινολογικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 12 μηνών στη μελέτη RA III

	Εικονικό φάρμακο/MTX[α]	**Adalimumab/MTX 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα**	**Εικονικό φάρμακο/MTX-Adalimumab/MTX (95% διάστημα εμπιστοσύνης[β])**	**Τιμή p**
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	<0,001[γ]
Βαθμολογία διαβρώσεων	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
Βαθμολογία JSN[δ]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[α] μεθοτρεξάτη

[β] Διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για τις διαφορές στις βαθμολογίες μεταβολής μεταξύ μεθοτρεξάτης και adalimumab.

[γ] Βάσει ανάλυσης κατάταξης

[δ] Στένωση του μεσάρθριου διαστήματος

Στη μελέτη RA V, η αρθρική δομική βλάβη αξιολογήθηκε ακτινολογικά και ορίστηκε ως η μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score (βλέπε πίνακα 11).

Πίνακας 11: Ακτινολογικές μέσες μεταβολές την εβδομάδα 52 στη μελέτη RA V

	MTX n=257 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	**Adalimumab n=274 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)**	**Adalimumab/MTX n=268 (95% διάστημα εμπιστοσύνης)**	**Τιμή p[α]**	**Τιμή p[β]**	**Τιμή p[γ]**
Total Sharp Score	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Βαθμολογία διαβρώσεων	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Βαθμολογία JSN	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	<0,001	0,0037	0,151

[α] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U.

[β] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη και της θεραπείας συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U

[γ] Η τιμή p προέρχεται από τη σύγκριση κατά ζεύγη της μονοθεραπείας με adalimumab και της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη με χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U

Μετά από 52 και 104 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό ασθενών χωρίς εξέλιξη (μεταβολή από την έναρξη του τροποποιημένου Total Sharp Score ≤0,5) ήταν σημαντικά υψηλότερο με τη θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης (63,8% και 61,2%, αντίστοιχα) συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (37,4% και 33,5% αντίστοιχα, p<0,001) και με το adalimumab ως μονοθεραπεία (50,7%, p<0,002 και 44,5%, p<0,001, αντίστοιχα).

Στην ανοικτή μελέτη επέκτασης για τη μελέτη RA V, η μέση μεταβολή του τροποποιημένου Total Sharp Score από την έναρξη έως το έτος 10 ήταν 10,8, 9,2 και 3,9 σε ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, μονοθεραπεία με adalimumab και θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ήταν 31,3%, 23,7% και 36,7%, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής και λειτουργικότητα

Η σχετιζόμενη με την υγεία και τη λειτουργικότητα ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον βαθμό αναπηρίας του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας (HAQ) στις τέσσερις επαρκείς και καλώς ελεγχόμενες αρχικές δοκιμές, και ήταν ένα προκαθορισμένο πρωτεύον τελικό σημείο την εβδομάδα 52 της μελέτης RA III. Όλες οι δόσεις/σχήματα του adalimumab στις τέσσερις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στον δείκτη αναπηρίας του HAQ από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το μήνα 6 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη μελέτη RA III την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα από το Short Form Health Survey (SF-36) για όλες τις δόσεις/σχήματα του adalimumab στις τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά, με στατιστικά σημαντικές περιληπτικές βαθμολογίες σωματικών παραμέτρων (PCS), όπως και με στατιστικά σημαντικές βαθμολογίες των παραμέτρων του πόνου και της ζωτικότητας για τη δόση των 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της κόπωσης, όπως μετράται από τη λειτουργική εκτίμηση της βαθμολογίας της θεραπείας χρόνιας νόσου (FACIT) παρατηρήθηκε και στις τρεις μελέτες όπου αξιολογήθηκε η παράμετρος αυτή (μελέτες RA I, III, IV).

Στη μελέτη RA III, οι περισσότεροι ασθενείς που πέτυχαν βελτίωση της λειτουργικότητας και συνέχισαν τη θεραπεία διατήρησαν τη βελτίωση έως και την εβδομάδα 520 (120 μήνες) ανοικτής θεραπείας. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετρήθηκε έως την εβδομάδα 156 (36 μήνες) και η βελτίωση διατηρήθηκε στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Στη μελέτη RA V, σημειώθηκε μεγαλύτερη βελτίωση (p<0,001) στον δείκτη αναπηρίας του HAQ και στα αποτελέσματα της σωματικής παραμέτρου του SF-36 για τη θεραπεία συνδυασμού adalimumab/μεθοτρεξάτης *έναντι* μονοθεραπείας μεθοτρεξάτης την εβδομάδα 52, η οποία διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 104. Μεταξύ των 250 ασθενών που ολοκλήρωσαν την ανοιχτή μελέτη επέκτασης, οι βελτιώσεις στη λειτουργικότητα διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων θεραπείας.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Το adalimumab 40 mg χορηγούμενο κάθε δεύτερη εβδομάδα μελετήθηκε σε 393 ασθενείς σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες 24 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (μέση αρχική βαθμολογία ενεργότητας της νόσου [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3 σε όλες τις ομάδες) που είχαν μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία. Σε εβδομήντα εννέα (20,1%) ασθενείς χορηγήθηκαν ταυτόχρονα άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα και σε 37 (9,4%) ασθενείς γλυκοκορτικοειδή. Η τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια περίοδο ανοικτής θεραπείας κατά τη διάρκεια της οποίας ασθενείς έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω υποδόριας έγχυσης για επιπλέον 28 εβδομάδες. Οι ασθενείς (n=215, 54,7%) οι οποίοι δεν πέτυχαν ASAS 20 τις εβδομάδες 12 ή 16 ή 20 έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω υποδόριας έγχυσης, πρώιμα ως ανοικτής χορήγησης θεραπεία διάσωσης και, ως εκ τούτου, αντιμετωπίστηκαν σαν μη ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία στη διπλά τυφλή στατιστική ανάλυση.

Σε μια μεγαλύτερη μελέτη ΑΣ Ι με 315 ασθενείς, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σημαντική ανταπόκριση αρχικά παρατηρήθηκε την εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων (πίνακας 12).

Πίνακας 12: Ανταποκρίσεις αποτελεσματικότητας στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ΑΣ – μείωση σημείων και συμπτωμάτων στη μελέτη Ι

Ανταπόκριση	**Εικονικό φάρμακο N=107**	**Adalimumab N=208**
ASAS[α] 20		
Εβδομάδα 2	16%	42%[***]
Εβδομάδα 12	21%	58%[***]
Εβδομάδα 24	19%	51%[***]
ASAS 50		
Εβδομάδα 2	3%	16%[***]
Εβδομάδα 12	10%	38%[***]
Εβδομάδα 24	11%	35%[***]
ASAS 70		
Εβδομάδα 2	0%	7%[**]
Εβδομάδα 12	5%	23%[***]
Εβδομάδα 24	8%	24%[***]
BASDAI[β] 50		
Εβδομάδα 2	4%	20%[***]
Εβδομάδα 12	16%	45%[***]
Εβδομάδα 24	15%	42%[***]

[***,**] Στατιστικά σημαντική σε τιμές p<0,001, <0,01 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου τις εβδομάδες 2, 12 και 24

[α] Αξιολογήσεις στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

[β] Δείκτης Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση την εβδομάδα 12, η οποία διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 24 τόσο στο SF-36 όσο και στο Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Παρόμοιες τάσεις (όχι όλες στατιστικά σημαντικές) παρατηρήθηκαν στη μικρότερη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ΑΣ ΙΙ με 82 ενήλικες ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (nr-axSpA). Στη μελέτη nr-axSpA I αξιολογήθηκαν ασθενείς με ενεργό μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα. Η μελέτη nr-axSpA II ήταν μια μελέτη για τη διακοπή της αγωγής σε ασθενείς με ενεργό μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, οι οποίοι πέτυχαν ύφεση στη διάρκεια της θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με adalimumab.

Μελέτη nr-axSpA I

Στη Μελέτη nr-axSpA I, το adalimumab 40 mg χορηγούμενο κάθε δεύτερη εβδομάδα μελετήθηκε σε 185 ασθενείς σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ενεργό μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (η μέση αρχική βαθμολογία ενεργότητας της νόσου [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] ήταν 6,4 στην ομάδα ασθενών που έλαβαν adalimumab και 6,5 στην ομάδα ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο) που είχαν μη ικανοποιητική ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ≥1 ΜΣΑΦ, ή αντένδειξη σε ΜΣΑΦ.

Σε 33 (18%) ασθενείς χορηγούνταν ταυτόχρονα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα και σε 146 (79%) ασθενείς μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) κατά την έναρξη της μελέτης. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια περίοδο ανοικτής θεραπείας κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω υποδόριας ένεσης για επιπλέον 144 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της εβδομάδας 12 έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της ενεργού nr-axSpa στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (πίνακας 13).

Πίνακας 13: Ανταποκρίσεις αποτελεσματικότητας στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη nr-axSpA I

Διπλά τυφλή Ανταπόκριση την Εβδομάδα 12	**Εικονικό φάρμακο N=94**	**Adalimumab N=91**
ASAS[α] 40	15%	36%[***]
ASAS 20	31%	52%[**]
ASAS 5/6	6%	31%[***]
Μερική ύφεση κατά ASAS	5%	16%[*]
BASDAI[β] 50	15%	35%[**]
ASDAS[γ, δ, ε]	−0,3	−1,0[***]
Ανενεργή νόσος κατά ASDAS	4%	24%[***]
hs-CRP[δ, στ, ζ]	–0,3	−4,7[***]

Διπλά τυφλή Ανταπόκριση την Εβδομάδα 12	**Εικονικό φάρμακο N=94**	**Adalimumab N=91**
SPARCC[η] MRI ιερολαγόνιων αρθρώσεων[δ, θ]	−0,6	−3,2[**]
SPARCC MRI σπονδυλικής στήλης[δ, ι]	−0,2	−1,8[**]

[α] Διεθνής εταιρεία αξιολόγησης σπονδυλαρθρίτιδας
[β] Δείκτης Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[γ] Βαθμολογία ενεργότητας της νόσου για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
[δ] μέση μεταβολή από την έναρξη
[ε] n=91 για το εικονικό φάρμακο και n=87 για το adalimumab
[στ] υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)
[ζ] n=73 για το εικονικό φάρμακο και n=70 για το adalimumab
[η] Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα
[θ] n=84 για το εικονικό φάρμακο και το adalimumab
[ι] n=82 για το εικονικό φάρμακο και n=85 για το adalimumab
[***], [**], [*] Στατιστικά σημαντική σε τιμές p<0,001, <0,01 και <0,05, αντίστοιχα, για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτή μελέτη επέκτασης, με τη θεραπεία με το adalimumab η βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 156.

Αναστολή της φλεγμονής

Σημαντική βελτίωση των σημείων της φλεγμονής, όπως μετράται με την hs-CRP και τη μαγνητική τομογραφία τόσο των ιερολαγόνιων αρθρώσεων όσο και της σπονδυλικής στήλης, διατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab έως την εβδομάδα 156 και την εβδομάδα 104, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής και λειτουργικότητα

Η ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία και τη λειτουργικότητα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τα ερωτηματολόγια HAQ-S και SF-36. Το adalimumab παρουσίασε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του HAQ-S και στο αποτέλεσμα σωματικής παραμέτρου του SF-36 (PCS) από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής και λειτουργικότητας διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της ανοικτής επέκτασης έως την εβδομάδα 156.

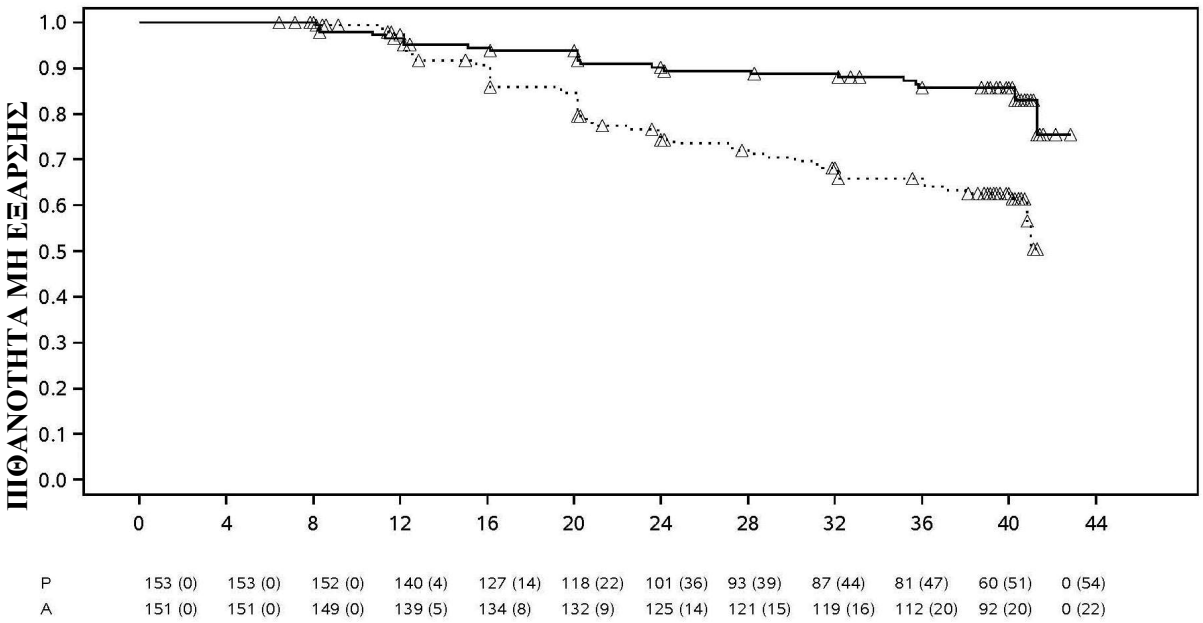
Μελέτη nr-axSpA II

673 ασθενείς με ενεργό, μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα [η μέση αρχική τιμή ενεργότητας της νόσου (BASDAI) ήταν 7,0] οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε ≥2 ΜΣΑΦ ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για ΜΣΑΦ εντάχθηκαν στην περίοδο ανοικτής επισήμανσης της μελέτης nr-axSpA II κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 28 εβδομάδες. Επίσης, αυτοί οι ασθενείς είχαν αντικειμενικά ευρήματα φλεγμονής στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις ή στη σπονδυλική στήλη στη μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αυξημένη hs-CRP. Οι ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν παρατεταμένη ύφεση για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (N=305) (ASDAS <1,3 στις εβδομάδες 16, 20, 24 και 28) κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισήμανσης τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε συνεχή αγωγή με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (N=152) είτε εικονικό φάρμακο (N=153) για περαιτέρω 40 εβδομάδες σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο (η συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν 68 εβδομάδες). Στους ασθενείς οι οποίοι ήταν σε έξαρση κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου επιτρεπόταν η χορήγηση θεραπείας διάσωσης με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για τουλάχιστον 12 εβδομάδες.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών χωρίς έξαρση έως την Εβδομάδα 68 της μελέτης. Η έξαρση οριζόταν ως ASDAS ≥2,1 σε δύο διαδοχικές επισκέψεις σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υπό θεραπεία με adalimumab δεν

είχε έξαρση της νόσου κατά τη διπλά τυφλή περίοδο σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (70,4% *έναντι* 47,1%, p<0,001) (εικόνα 1).

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν τον χρόνο έως την έξαρση στη μελέτη nr-axSpA II



Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο [αριθμός σε κίνδυνο (με έξαρση)], A = adalimumab [αριθμός σε κίνδυνο (με έξαρση)]

Μεταξύ των 68 ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν έξαρση στην ομάδα για την οποία ορίστηκε απόσυρση της θεραπείας, οι 65 συμπλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας διάσωσης με adalimumab, εκ των οποίων οι 37 (56,9%) είχαν ανακτήσει ύφεση (ASDAS <1,3) ύστερα από 12 εβδομάδες επανέναρξης της θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

Έως την εβδομάδα 68, οι ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με adalimumab έδειξαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της ενεργού, μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας σε σύγκριση με τους ασθενείς για τους οποίους ορίστηκε απόσυρση της θεραπείας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου της μελέτης (πίνακας 14).

Πίνακας 14: Ανταπόκριση αποτελεσματικότητας στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο της μελέτης nr-axSpA II

Διπλά τυφλή ανταπόκριση την εβδομάδα 68	**Εικονικό φάρμακο N=153**	**Adalimumab N=152**
ASAS[α, β] 20	47,1%	70,4%[***]
ASAS[α, β] 40	45,8%	65,8%[***]
Μερική ύφεση κατά ASAS[α]	26,8%	42,1%[**]
Ανενεργή νόσος κατά ASDAS[γ]	33,3%	57,2%[***]
Μερική έξαρση	64,1%	40,8%[***]

[α] Διεθνής εταιρεία αξιολόγησης σπονδυλαρθρίτιδας
[β] Η έναρξη της μελέτης ορίζεται ως ανοικτής επισήμανσης έναρξη της μελέτης, όταν οι ασθενείς έχουν ενεργό νόσο.
[γ] Βαθμολογία ενεργότητας της νόσου για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
[δ] Ως μερική ύφεση ορίζεται μια βαθμολογία ASDAS ≥1,3 αλλά <2,1 σε 2 διαδοχικές επισκέψεις.
[***,**] Στατιστικά σημαντική σε τιμές p<0,001 και <0,01, αντίστοιχα, για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η χορήγηση adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, μελετήθηκε σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τις μελέτες ΨΑ I και II. Στη μελέτη ΨΑ I με διάρκεια 24 εβδομάδων, συμμετείχαν 313 ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και από αυτούς περίπου το 50% λάμβαναν μεθοτρεξάτη. Στη μελέτη ΨΑ II με διάρκεια 12 εβδομάδων συμμετείχαν 100 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε θεραπεία με DMARD. Μετά την ολοκλήρωση και των δύο μελετών, 383 ασθενείς εντάχθηκαν σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης, στην οποία χορηγήθηκαν 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του adalimumab σε ασθενείς με ψωριασική αρθροπάθεια ομοιάζουσα με αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών οι οποίοι μελετήθηκαν.

Πίνακας 15: Ανταπόκριση ACR σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας (ποσοστό ασθενών)

	Μελέτη ΨΑ I		**Μελέτη ΨΑ II**	
Ανταπόκριση	**Εικονικό φάρμακο N=162**	**Adalimumab N=151**	**Εικονικό φάρμακο N=49**	**Adalimumab N=51**
ACR 20				
Εβδομάδα 12	14%	58%***	16%	39%*
Εβδομάδα 24	15%	57%***	Δ/Ι	Δ/Ι
ACR 50				
Εβδομάδα 12	4%	36%***	2%	25%***
Εβδομάδα 24	6%	39%***	Δ/Ι	Δ/Ι
ACR 70				
Εβδομάδα 12	1%	20%***	0%	14%*
Εβδομάδα 24	1%	23%***	Δ/Ι	Δ/Ι

*** p<0,001 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου
* p<0,05 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου
Δ/Ι, δεν ισχύει

Οι ανταποκρίσεις κατά ACR στη μελέτη ΨΑ I ήταν παρόμοιες είτε με είτε χωρίς συγχορηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.
Οι ανταποκρίσεις κατά ACR διατηρήθηκαν στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης για περίοδο μέχρι 136 εβδομάδες.

Ακτινολογικές αλλοιώσεις αξιολογήθηκαν στις μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας. Ακτινογραφίες χειρών, καρπών και άκρων ποδών ελήφθησαν στην έναρξη και την εβδομάδα 24 κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου, όταν οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab ή εικονικό φάρμακο και την εβδομάδα 48 όταν όλοι οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab σε ανοικτή μελέτη. Χρησιμοποιήθηκε η τροποποιημένη βαθμολογία Total Sharp Score (mTSS), η οποία περιελάμβανε τις άπω

φαλλαγγοφαλλαγγικές αρθρώσεις (π.χ., διαφορετική από την TSS η οποία χρησιμοποιήθηκε για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα).

Η θεραπεία με adalimumab μείωσε τον ρυθμό εξέλιξης της δομικής βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή από την έναρξη του mTSS (μέσο ± SD) 0,8 ±2,5 στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (την εβδομάδα 24) σε σύγκριση με το 0,0 ±1,9 ($p<0,001$) στην ομάδα που έλαβε adalimumab (την εβδομάδα 48).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν adalimumab χωρίς ακτινολογική εξέλιξη από τα αρχικά επίπεδα έως την εβδομάδα 48 (n=102), το 84% συνέχισε να μη δείχνει καμία ακτινολογική εξέλιξη κατά τη διάρκεια των 144 εβδομάδων θεραπείας.

Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν adalimumab επέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας, όπως αξιολογήθηκε από το ερωτηματολόγιο HAQ και το ερωτηματολόγιο Short Form Health Survey (SF-36) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 24. Η βελτιωμένη λειτουργικότητα συνεχίστηκε κατά τη διάρκεια της ανοικτής μελέτης επέκτασης μέχρι την εβδομάδα 136.

Ψωρίαση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab μελετήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας (≥10% επιφάνειας σώματος (BSA) και Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥12 ή ≥10), οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες. Το 73% των ασθενών που συμμετείχε σε μελέτες ψωρίασης I και II είχε λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab μελετήθηκαν επίσης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας με ταυτόχρονη ψωρίαση παλαμών/πελμάτων, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (μελέτη ψωρίασης III).

Η μελέτη ψωρίασης I (REVEAL) αξιολόγησε 1.212 ασθενείς σε τρεις περιόδους θεραπείας. Την Περίοδο Α, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε μια αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν τουλάχιστον ανταπόκριση PASI 75 (βελτίωση βαθμολογίας PASI τουλάχιστον κατά 75% σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα) συμπεριλήφθηκαν στην περίοδο Β και έλαβαν ανοικτή θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι ασθενείς που διατήρησαν ανταπόκριση ≥PASI 75 την εβδομάδα 33 και είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ενεργό θεραπεία την Περίοδο Α, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου την Περίοδο Γ, ώστε να λάβουν είτε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα είτε εικονικό φάρμακο για 19 επιπλέον εβδομάδες. Συνολικά σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ο μέσος δείκτης PASI στα αρχικά επίπεδα ήταν 18,9 και τα αρχικά επίπεδα του δείκτη Physician's Global Assessment (PGA) κυμάνθηκαν από «μέτρια» (53% των ασθενών που συμμετείχαν) έως «σοβαρή» (41%) έως «πολύ σοβαρή» (6%).

Η μελέτη ψωρίασης II (CHAMPION) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του adalimumab *έναντι* της μεθοτρεξάτης και του εικονικού φαρμάκου σε 271 ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο, MTX σε αρχική δόση 7,5 mg και ακολούθως αυξημένες δόσεις μέχρι την εβδομάδα 12 με μέγιστη δόση 25 mg είτε adalimumab σε αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) για 16 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τα οποία συγκρίνουν το adalimumab και τη MTX για πάνω από 16 εβδομάδες θεραπείας. Στους ασθενείς που λάμβαναν MTX και πέτυχαν ανταπόκριση ≥PASI 50 την εβδομάδα 8 και/ή την εβδομάδα 12 δεν έγιναν επιπρόσθετες αυξήσεις δόσης. Σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες, τα μέσα αρχικά επίπεδα ανταπόκρισης PASI ήταν 19,7 και τα αρχικά επίπεδα PGA κυμαίνονται από «ήπια» (<1%) έως «μέτρια» (48%) έως «σοβαρή» (46%) έως «πολύ σοβαρή» (6%).

Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε όλες τις μελέτες ψωρίασης Φάσης 2 και Φάσης 3 κρίθηκαν κατάλληλοι για ένταξη σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης, όπου το adalimumab χορηγήθηκε για τουλάχιστον 108 επιπλέον εβδομάδες.

Στις μελέτες ψωρίασης I και II, ένα πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 από τα αρχικά επίπεδα μέχρι την εβδομάδα 16 (βλέπε πίνακες 16 και 17).

Πίνακας 16: Μελέτη Ps I (REVEAL) – εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=814 n (%)**
≥PASI 75[α]	26 (6,5)	578 (70,9)[β]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[β]
PGA: Καθαρό δέρμα/ελάχιστη νόσος	17 (4,3)	506 (62,2)[β]

[α] Το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση PASI 75 υπολογίστηκε ως ποσοστό προσαρμοσμένο ανά κέντρο

[β] p<0,001, adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

Πίνακας 17: Μελέτη Ps II (CHAMPION) – εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[α, β]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[γ, δ]
PGA: Καθαρό δέρμα/ελάχιστη νόσος	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[α, β]

[α] p<0,001 adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

[β] p<0,001 adalimumab *έναντι* μεθοτρεξάτης

[γ] p<0,01 adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

[δ] p<0,05 adalimumab *έναντι* μεθοτρεξάτης

Στη μελέτη ψωρίασης I, το 28% των ασθενών που είχαν ανταπόκριση PASI 75 και τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στο εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 33 σε σχέση με το 5% των ασθενών οι οποίοι συνέχισαν το adalimumab, p<0,001, παρουσίασαν «απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης» (δείκτης PASI μετά την εβδομάδα 33 και κατά τη διάρκεια ή πριν την εβδομάδα 52 που οδήγησε σε ανταπόκριση <PASI 50 σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα με ελάχιστη αύξηση 6 βαθμών στον δείκτη PASI σε σχέση με την εβδομάδα 33). Από τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν απώλεια επαρκούς ανταπόκρισης μετά την εκ νέου τυχαιοποίηση σε εικονικό φάρμακο και οι οποίοι τότε εντάχθηκαν στην ανοικτή δοκιμή επέκτασης, το 38% (25/66) και το 55% (36/66) παρουσίασαν εκ νέου ανταπόκριση PASI 75 μετά από 12 και 24 εβδομάδες εκ νέου θεραπείας, αντίστοιχα.

Συνολικά 233 ασθενείς που είχαν ανταπόκριση PASI 75 την εβδομάδα 16 και την εβδομάδα 33 έλαβαν συνεχή θεραπεία με adalimumab επί 52 εβδομάδες στη Μελέτη ψωρίασης I, και συνέχισαν το adalimumab στην ανοικτή δοκιμή επέκτασης. Τα ποσοστά ανταπόκρισης PASI 75 και καθαρό δέρμα ή ελάχιστη νόσος κατά PGA σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 74,7% και 59,0%, αντίστοιχα, μετά από επιπλέον 108 εβδομάδες ανοικτής θεραπείας (συνολικά 160 εβδομάδες). Σε μια ανάλυση στην οποία οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή έλλειψης αποτελεσματικότητας ή που έλαβαν κλιμάκωση της δόσης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι, τα

ποσοστά ανταπόκρισης PASI 75 και καθαρό δέρμα ή ελάχιστη νόσος κατά PGA σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 69,6% και 55,7%, αντίστοιχα, μετά από επιπλέον 108 εβδομάδες ανοικτής θεραπείας (συνολικά 160 εβδομάδες).

Συνολικά 347 ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση συμμετείχαν σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης με σκοπό την αξιολόγηση της απόσυρσης και της επαναθεραπείας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης, τα συμπτώματα της ψωρίασης επέστρεψαν με την πάροδο του χρόνου με μέσο χρόνο υποτροπής περίπου 5 μήνες (μείωση του PGA σε «μέτρια» ή σοβαρή νόσο). Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν παρουσίασε υποτροπή (rebound) κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης. Συνολικά το 76,5% (218/285) των ασθενών οι οποίοι εισήλθαν στην περίοδο εκ νέου θεραπείας είχε μια ανταπόκριση «καθαρό δέρμα» ή «ελάχιστη νόσος» κατά PGA μετά από 16 εβδομάδες εκ νέου θεραπείας, ανεξάρτητα από το εάν υποτροπίασαν κατά την απόσυρση [69,1% (123/178) και 88,8% (95/107) ήταν ασθενείς που υποτροπίασαν και που δεν υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της περιόδου απόσυρσης, αντίστοιχα]. Ένα παρόμοιο προφίλ ασφαλείας παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια επαναθεραπείας όπως πριν την απόσυρση.

Σημαντικές βελτιώσεις την εβδομάδα 16 από την έναρξη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (μελέτες I και II) και τη MTX (μελέτη II) επιτεύχθηκαν στο DLQI (Dermatology Life Quality Index). Στη μελέτη I, οι βελτιώσεις στις σωματικές και ψυχολογικές παραμέτρους του SF-36 ήταν επίσης σημαντικές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης, για τους ασθενείς στους οποίους η δόση κλιμακώθηκε από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε 40 mg κάθε εβδομάδα εξαιτίας ανταπόκρισης PASI κάτω από το 50%, το 26,4% (92/349) και το 37,8% (132/349) των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 την εβδομάδα 12 και 24, αντίστοιχα.

Στη μελέτη ψωρίασης III (REACH) συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab *έναντι* του εικονικού φαρμάκου σε 72 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας και ψωρίαση παλαμών και/ή πελμάτων. Οι ασθενείς έλαβαν μια αρχική δόση 80 mg adalimumab ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) ή εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες. Την εβδομάδα 16, ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν adalimumab πέτυχε «καθαρό δέρμα» ή «σχεδόν καθαρό δέρμα» κατά PGA στις παλάμες και/ή στα πέλματα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [30,6% *έναντι* 4,3%, αντίστοιχα (P=0,014)].

Στη μελέτη ψωρίασης IV συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab *έναντι* του εικονικού φαρμάκου σε 217 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωριασική ονυχία. Οι ασθενείς έλαβαν μια αρχική δόση 80 mg adalimumab ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση) ή εικονικό φάρμακο για 26 εβδομάδες, ακολουθούμενο από ανοικτή θεραπεία με adalimumab για 26 επιπλέον εβδομάδες. Οι αξιολογήσεις της ψωριασικής ονυχίας περιλάμβαναν τον τροποποιημένο Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωριασικής Ονυχίας (mNAPSI), τη Συνολική Εκτίμηση του Γιατρού για την Ψωριασική Ονυχία (PGA-F) και τον Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωριασικής Ονυχίας (NAPSI) (βλ. πίνακα 18). Το adalimumab επέδειξε θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με ψωριασική ονυχία με διαφορετικές εκτάσεις δερματικών βλαβών [BSA≥10% (60% των ασθενών) και BSA<10% και ≥5% (40% των ασθενών)].

Πίνακας 18: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας μελέτης Ps IV στις 16, 26 και 52 εβδομάδες

Τελικό σημείο	**Εβδομάδα 16 Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο**		**Εβδομάδα 26 Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο**		**Εβδομάδα 52 Ανοικτής επισήμανσης**
	Εικονικό φάρμακο N=108	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=109**	**Εικονικό φάρμακο N=108**	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=109**	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=80**
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[α]	3,4	46,6[α]	65,0
Καθαρό δέρμα/ελάχιστη νόσος κατά PGA-F και βελτίωση ≥2 βαθμούς (%)	2,9	29,7[α]	6,9	48,9[α]	61,3
Ποσοστιαία μεταβολή στη συνολική βαθμολογία του δείκτη ψωριασικής ονυχίας NAPSI (%)	−7,8	−44,2[α]	−11,5	−56,2[α]	−72,2

[α] p<0,001, adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

Οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab έδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις την εβδομάδα 26 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στη βαθμολογία του δείκτη DLQI.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS) που παρουσίαζαν δυσανεξία, είχαν αντένδειξη ή εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον μια 3-μηνη δοκιμή συστηματικής αντιβιοτικής θεραπείας. Οι ασθενείς στις μελέτες HS-I και HS-II είχαν νόσο Hurley Σταδίου II ή III με τουλάχιστον 3 αποστήματα ή φλεγμονώδη οζίδια.

Στη μελέτη HS-I (PIONEER I) αξιολογήθηκαν 307 ασθενείς σε 2 περιόδους θεραπείας. Την Περίοδο Α, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 160 mg την εβδομάδα 0, 80 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg κάθε εβδομάδα ξεκινώντας από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 11. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χρήση αντιβιοτικών. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που είχαν λάβει adalimumab την Περίοδο Α τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στην Περίοδο Β σε 1 από τις 3 ομάδες θεραπείας (adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα, adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ή εικονικό φάρμακο από την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 35). Οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο την Περίοδο Α, ορίστηκε να λάβουν adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα την Περίοδο Β.

Η μελέτη HS-II (PIONEER II) αξιολόγησε 326 ασθενείς σε δύο περιόδους θεραπείας. Την Περίοδο Α, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 160 mg την εβδομάδα 0, 80 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg κάθε εβδομάδα, ξεκινώντας από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 11. Το 19,3% των ασθενών συνέχισε την από του στόματος αντιβιοτική θεραπεία που λάμβανε κατά την έναρξη της μελέτης. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που είχαν λάβει adalimumab την Περίοδο Α τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στην Περίοδο Β σε 1 από τις 3 ομάδες θεραπείας (adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα, adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ή εικονικό φάρμακο από την Εβδομάδα 12 έως την Εβδομάδα 35). Οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο την Περίοδο Α, έλαβαν εικονικό φάρμακο την Περίοδο Β.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες HS-I και HS-II είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης στην οποία χορηγούνταν adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα. Ο μέσος χρόνος έκθεσης στον adalimumab πληθυσμό ήταν 762 ημέρες. Και στις 3 μελέτες οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν τοπικό αντισηπτικό σαπούνι καθημερινά.

Κλινική ανταπόκριση

Η μείωση των φλεγμονωδών βλαβών και η αποφυγή της επιδείνωσης των αποστημάτων και των παραγωγικών συριγγίων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον Δείκτη Κλινικής Ανταπόκρισης στη Διαπυητική Ιδρωταδενίτιδα (HiSCR, μείωση τουλάχιστον κατά 50% του συνολικού αριθμού των αποστημάτων και των φλεγμονωδών οζιδίων χωρίς αύξηση του αριθμού των αποστημάτων και χωρίς αύξηση του αριθμού των παραγωγικών συριγγίων, σε σχέση με τον αριθμό τους στην έναρξη της μελέτης). Η μείωση του συνδεόμενου με τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα άλγους αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια Αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης σε ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη με αρχική τιμή 3 ή μεγαλύτερη, σε μια 11-βαθμη κλίμακα.

Την εβδομάδα 12, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου πέτυχε HiSCR. Την εβδομάδα 12, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών της Μελέτης HS-II παρουσίασε κλινικά σημαντική μείωση του συνδεόμενου με τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα άλγους (βλ. πίνακα 19). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο έξαρσης της νόσου κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

Πίνακας 19: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις 12 εβδομάδες, μελέτες HS I και II

	Μελέτη HS I		**Μελέτη HS II**	
	Εικονικό φάρμακο	**Adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα**	**Εικονικό φάρμακο**	**Adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα**
Κλινική ανταπόκριση στη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HiSCR)[α]	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)[*]	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)[***]
≥30% μείωση στο δερματικό άλγος[β]	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 *έναντι* εικονικού φαρμάκου

[α] Μεταξύ όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών.

[β] Μεταξύ των ασθενών με αξιολόγηση δερματικού άλγους σχετιζόμενου με HS ≥3, βάσει αριθμητικής κλίμακας αξιολόγησης 0–10, 0 = καθόλου δερματικό άλγος, 10 = δερματικό άλγος όσο χειρότερο μπορείτε να φανταστείτε.

Η θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο επιδείνωσης των αποστημάτων και των παραγωγικών συριγγίων. Σχεδόν ο διπλάσιος αριθμός των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο τις πρώτες 12 εβδομάδες των μελετών HS-I και HS-II, συγκριτικά με τους ασθενείς που μετείχαν στην ομάδα του adalimumab, παρουσίασαν επιδείνωση των αποστημάτων (23,0% έναντι 11,4%, αντίστοιχα) και των παραγωγικών συριγγίων (30,0% έναντι 13,9%, αντίστοιχα).

Μεγαλύτερη βελτίωση κατά την εβδομάδα 12 από την έναρξη της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρουσιάστηκε στην ειδική για το δέρμα σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, όπως μετράται με τον Δερματολογικό δείκτη ποιότητας ζωής (DLQI, μελέτες HS-I και HS-II), στη γενική ικανοποίηση των ασθενών από τη φαρμακευτική αγωγή, όπως μετράται με το Ερωτηματολόγιο Ικανοποίησης από τη φαρμακευτική αγωγή (TSQM, μελέτες HS-I και HS-II), και στη σωματική υγεία, όπως μετράται από τη συνολική βαθμολογία των συνιστωσών του SF-36 για τη σωματική υγεία (μελέτη HS-I).

Σε ασθενείς με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση στο adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως την εβδομάδα 12, το ποσοστό HiSCR την εβδομάδα 36 ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που συνέχισαν την εβδομαδιαία λήψη adalimumab συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους η συχνότητα της δόσης μειώθηκε σε κάθε δεύτερη εβδομάδα, ή τους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία (βλ. πίνακα 20).

Πίνακας 20: Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν HiSCRb τις εβδομάδες 24 και 36 μετά την εκ νέου ανάθεση θεραπείας από εβδομαδιαία δόση adalimumab την εβδομάδα 12

	Εικονικό φάρμακο (διακοπή θεραπείας) N=73	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=70**	**Adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα N=70**
Εβδομάδα 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Εβδομάδα 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[α] Ασθενείς με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση στο adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως έπειτα από 12 εβδομάδες θεραπείας.

[β] Οι ασθενείς που πληρούσαν τα οριζόμενα από το πρωτόκολλο κριτήρια απώλειας της ανταπόκρισης ή μη βελτίωσης έπρεπε υποχρεωτικά να διακόψουν τη συμμετοχή τους στις μελέτες και θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι.

Μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση την εβδομάδα 12 και οι οποίοι έλαβαν συνεχή εβδομαδιαία θεραπεία με adalimumab, το ποσοστό HiSCR την εβδομάδα 48 ήταν 68,3% και την εβδομάδα 96 ήταν 65,1%. Η μακροπρόθεσμη θεραπεία με adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως για 96 εβδομάδες δεν κατέδειξε νέα ευρήματα σχετιζόμενα με την ασφάλεια.

Μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία με adalimumab την εβδομάδα 12 στις μελέτες HS-I και HS-II, το ποσοστό HiSCR 12 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της χορήγησης adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως επέστρεψε σε επίπεδα παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν πριν από τη διακοπή (56,0%).

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε περισσότερους από 1.500 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn [Crohn's Disease Activity (CDAI) ≥220 και ≤450] σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Συγχορήγηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπηκαν και το 80% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από τα παραπάνω φαρμακευτικά προϊόντα.

Η επαγωγή της κλινικής ύφεσης (οριζόμενη ως CDAI <150) αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες, τη μελέτη CD I (CLASSIC I) και τη μελέτη CD II (GAIN). Στη μελέτη CD I, 299 ασθενείς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά TNF-ανταγωνιστής τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις ομάδες θεραπείας: εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2, 80 mg την εβδομάδα 0 και 40 mg την εβδομάδα 2 και 40 mg την εβδομάδα 0 και 20 mg την εβδομάδα 2. Στη μελέτη CD II, 325 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν ή εμφάνισαν δυσανεξία στο infliximab τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2. Οι ασθενείς που δεν είχαν πρωτογενή κλινική ανταπόκριση αποκλείστηκαν από τη μελέτη και επομένως αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω.

Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης αξιολογήθηκε στη μελέτη CD III (CHARM). Στη Μελέτη CD III, 854 ασθενείς έλαβαν σε ανοιχτή χορήγηση 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2. Την Εβδομάδα 4 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, είτε σε 40 mg κάθε εβδομάδα, είτε σε εικονικό φάρμακο με συνολική διάρκεια μελέτης 56 εβδομάδες. Οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση (μείωση CDAI ≥70) την Εβδομάδα 4 κατηγοριοποιήθηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά από αυτούς οι οποίοι δεν είχαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 4. Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών επιτράπηκε μετά την Εβδομάδα 8.

Η επαγωγή της ύφεσης στη μελέτη CD I και τη μελέτη CD II, καθώς και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον πίνακα 21.

Πίνακας 21: Επαγωγή της κλινικής ύφεσης και της ανταπόκρισης (ποσοστό ασθενών)

	Μελέτη CD I: ασθενείς πρωτοθεραπευόμενοι με infliximab			**Μελέτη CD II: ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν infliximab**	
	Εικονικό φάρμακο N=74	**Adalimumab 80/40 mg N=75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Εικονικό φάρμακο N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Εβδομάδα 4					
Κλινική ύφεση	12%	24%	36%*	7%	21%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Όλες οι τιμές p είναι συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών για το adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

* p<0,001

** p<0,01

Παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης παρατηρήθηκαν για τα 160/80 mg και 80/40 mg αρχικά σχήματα την εβδομάδα 8 και παρατηρήθηκαν πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που έλαβε 160/80 mg.

Στη μελέτη CD III, την εβδομάδα 4, το 58% (499/854) των ασθενών είχαν κλινική ανταπόκριση και αξιολογήθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση. Από τους ασθενείς που παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 4, το 48% είχαν εκτεθεί στο παρελθόν σε άλλον TNF-ανταγωνιστή. Η διατήρηση της ύφεσης και τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον πίνακα 22.
Τα ποσοστά της κλινικής ύφεσης παρέμειναν σχετικά σταθερά ανεξαρτήτως προηγούμενης έκθεσης σε TNF-ανταγωνιστές.

Οι νοσηλείες και οι χειρουργικές επεμβάσεις σχετιζόμενες με τη νόσο ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένες με το adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 56.

Πίνακας 22: Διατήρηση της κλινικής ύφεσης και της ανταπόκρισης (ποσοστό ασθενών)

	Εικονικό φάρμακο	**40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα**	**40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα**
Εβδομάδα 26	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	17%	40%*	47%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	27%	52%*	52%*
Ασθενείς σε ύφεση χωρίς τη χρήση στεροειδών ≥90 ημέρες[α]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Εβδομάδα 56	N=170	N=172	N=157
Κλινική ύφεση	12%	36%*	41%*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)	17%	41%*	48%*
Ασθενείς σε ύφεση χωρίς τη χρήση στεροειδών ≥90 ημέρες[α]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών με το adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

** p<0,02 για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη των ποσοστών με το adalimumab *έναντι* εικονικού φαρμάκου

[α] Από αυτούς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 4, το 43% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης adalimumab ανταποκρίθηκαν μέχρι την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το 30%

που έλαβαν δόση συντήρησης με εικονικό φάρμακο. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μερικοί ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί μέχρι την εβδομάδα 4, ωφελούνται από τη συνέχιση της θεραπείας συντήρησης μέχρι την εβδομάδα 12. Η θεραπεία που συνεχίστηκε μετά τις 12 εβδομάδες δεν οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες ανταποκρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

117/276 ασθενείς από τη μελέτη CD I και 272/777 ασθενείς από μελέτες CD II και III παρακολουθήθηκαν για τουλάχιστον 3 χρόνια της θεραπείας ανοικτής επέκτασης (open-label) με adalimumab. 88 και 189 ασθενείς αντίστοιχα, συνέχισαν να είναι σε κλινική ύφεση. Η κλινική ανταπόκριση (CR-100) διατηρήθηκε σε 102 και 233 ασθενείς, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής

Στις μελέτες CD I και CD II, επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του ειδικού ερωτηματολογίου για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBDQ) την Εβδομάδα 4 σε ασθενείς τυχαιοποιημένους σε adalimumab 80/40 mg και 160/80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και επίσης παρατηρήθηκε τις εβδομάδες 26 και 56 στη μελέτη CD III μεταξύ των ομάδων θεραπείας που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλαπλών δόσεων του adalimumab αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 με υποβαθμολογία ενδοσκόπησης από 2 έως 3) σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Στη μελέτη UC-I, 390 ασθενείς πρωτοθεραπευόμενοι με TNF-ανταγωνιστή τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0 και 2, 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 80 mg την εβδομάδα 2 ή 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Μετά την εβδομάδα 2, οι ασθενείς και στα δύο σκέλη adalimumab έλαβαν 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Η κλινική ύφεση (οριζόμενη ως βαθμολογία Mayo ≤2 χωρίς υποβαθμολογία >1) εκτιμήθηκε την εβδομάδα 8.

Στη μελέτη UC-II, 248 ασθενείς έλαβαν 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0, 80 mg την εβδομάδα 2 και, εν συνεχεία, 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, και 246 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα κλινικά αποτελέσματα για επαγωγή της ύφεσης αξιολογήθηκαν την εβδομάδα 8 και για τη διατήρηση της ύφεσης την εβδομάδα 52.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία επαγωγής με 160/80 mg adalimumab πέτυχαν κλινική ύφεση *έναντι* του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 8 σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά στη μελέτη UC-I (18% *έναντι* 9% αντίστοιχα, p=0,031) και στη μελέτη UC-II (17% *έναντι* 9% αντίστοιχα, p=0,019). Στη μελέτη UC-II, μεταξύ εκείνων που έλαβαν adalimumab και ήταν σε ύφεση την εβδομάδα 8, 21/41 (51%) ήταν σε ύφεση την εβδομάδα 52.

Τα αποτελέσματα από το συνολικό πληθυσμό της μελέτης UC-II παρουσιάζονται στον πίνακα 23.

Πίνακας 23: Ανταπόκριση, ύφεση και βλεννογονική επούλωση στη μελέτη UC-II (ποσοστό των ασθενών)

	Εικονικό φάρμακο	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα**
Εβδομάδα 52	**N=246**	**N=248**
Κλινική ανταπόκριση	18%	30%*
Κλινική ύφεση	9%	17%*
Βλεννογονική επούλωση	15%	25%*
Ασθενείς σε ύφεση χωρίς τη χρήση στεροειδών για ≥90 ημέρες[α]	6% (N=140)	13%* (N=150)

	Εικονικό φάρμακο	**Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα**
Εβδομάδες 8 και 52		
Διατηρούμενη ανταπόκριση	12%	24%**
Διατηρούμενη ύφεση	4%	8%*
Διατηρούμενη βλεννογονική επούλωση	11%	19%*

Η κλινική ύφεση είναι μια βαθμολογία Mayo ≤2 χωρίς υποβαθμολογία >1.
Η κλινική ανταπόκριση είναι μια μείωση από την έναρξη στη βαθμολογία Mayo ≥3 βαθμούς και ≥30% συν μια μείωση στην υποβαθμολογία ορθικής αιμορραγίας [RBS] ≥1 ή μια απόλυτη τιμή RBS 0 ή 1.

* p<0,05 για τη σύγκριση κατά ζεύγη των ποσοστών με το adalimumab *έναντι* του εικονικού φαρμάκου
** p<0,001 για τη σύγκριση κατά ζεύγη των ποσοστών με το adalimumab *έναντι* του εικονικού φαρμάκου
α Από αυτούς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη

Από τους ασθενείς που παρουσίασαν ανταπόκριση την εβδομάδα 8, το 47% βρισκόταν σε κατάσταση ανταπόκρισης, το 29% ήταν σε ύφεση, το 41% είχε επούλωση του βλεννογόνου και το 20% ήταν σε ελεύθερη στεροειδών ύφεση για ≥90 ημέρες την εβδομάδα 52.

Περίπου το 40% των ασθενών στη μελέτη UC-II είχαν αποτύχει σε προηγούμενη αντι-TNF θεραπεία με infliximab. Η αποτελεσματικότητα του adalimumab σε αυτούς τους ασθενείς ήταν μειωμένη συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντι-TNF θεραπεία. Μεταξύ των ασθενών που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη αντι-TNF θεραπεία, η ύφεση την εβδομάδα 52 επιτεύχθηκε στο 3% για το εικονικό φάρμακο και στο 10% για το adalimumab.

Οι ασθενείς από τις μελέτες UC-I και UC-II είχαν τη δυνατότητα να μεταβούν σε μια ανοικτή μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (UC-III). Μετά από 3 χρόνια θεραπείας με adalimumab, το 75% (301/402) συνέχισε να βρίσκεται σε κλινική ύφεση κατά την επιμέρους βαθμολογία Mayo.

Ποσοστά νοσηλειών

Κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων των μελετών UC-I και UC-II, παρατηρήθηκαν χαμηλότερα ποσοστά νοσηλειών από όλα τα αίτια και από αίτια σχετιζόμενα με UC για το σκέλος θεραπείας με adalimumab σε σύγκριση με το σκέλος θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Ο αριθμός των νοσηλειών από όλα τα αίτια στην ομάδα θεραπείας με adalimumab ήταν 0,18 ανά έτος ασθενούς *έναντι* 0,26 ανά έτος ασθενούς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και οι αντίστοιχοι αριθμοί για τις UC-σχετιζόμενες νοσηλείες ήταν 0,12 ανά έτος ασθενούς *έναντι* 0,22 ανά έτος ασθενούς.

Ποιότητα ζωής

Στη μελέτη UC-II, η θεραπεία με adalimumab οδήγησε σε βελτίωση της βαθμολογίας στο Ερωτηματολόγιο για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBDQ).

Ραγοειδίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με μη λοιμώδη ενδιάμεση ραγοειδίτιδα, οπίσθια ραγοειδίτιδα και πανραγοειδίτιδα, με εξαίρεση τους ασθενείς με μεμονωμένη πρόσθια ραγοειδίτιδα, σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (UV I και II). Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Επιτρέπονταν ταυτόχρονες σταθερές δόσεις ενός μη-βιολογικού ανοσοκατασταλτικού.

Η Μελέτη UV I αξιολόγησε 217 ασθενείς με ενεργό ραγοειδίτιδα παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (από στόματος πρεδνιζόνη σε δόση 10 έως 60 mg/ημέρα). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν

για 2 εβδομάδες τυποποιημένη δόση πρεδνιζόνης 60 mg/ημέρα κατά την έναρξη της μελέτης, ακολουθούμενη από ένα υποχρεωτικό χρονοδιάγραμμα σταδιακής μείωσης, με πλήρη διακοπή των κορτικοστεροειδών μέχρι την εβδομάδα 15.

Η Μελέτη UV II αξιολόγησε 226 ασθενείς με ανενεργό ραγοειδίτιδα που απαιτούν χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή (10–35 mg/ημέρα από στόματος πρεδνιζόνη) κατά την έναρξη για τον έλεγχο της νόσου τους. Οι ασθενείς στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ένα υποχρεωτικό πρόγραμμα σταδιακής μείωσης, με πλήρη διακοπή των κορτικοστεροειδών μέχρι την εβδομάδα 19.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν ο «χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας». Η αποτυχία της θεραπείας ορίσθηκε από το αποτέλεσμα πολλών συνιστωσών που βασίζεται στις φλεγμονώδεις χοριοαμφιβληστροειδικές και/ή φλεγμονώδεις αγγειακές βλάβες του αμφιβληστροειδούς, στη βαθμολογία κυττάρων στον πρόσθιο θάλαμο (AC), στη θόλωση του υαλοειδούς σώματος (VH) και την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA).

Οι ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν τις μελέτες UV I και UV II ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μια μη-ελεγχόμενη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης με αρχικά σχεδιασμένη διάρκεια 78 εβδομάδων. Στους ασθενείς επιτράπηκε να συνεχίσουν τη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης πέραν της εβδομάδας 78 έως ότου είχαν πρόσβαση στο adalimumab.

Κλινική ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα και από τις δύο μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου αποτυχίας της θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab *έναντι* των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. πίνακα 24). Αμφότερες οι μελέτες κατέδειξαν μια πρώιμη και παρατεταμένη επίδραση του adalimumab στο ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας *έναντι* του εικονικού φαρμάκου (βλ. εικόνα 2).

Πίνακας 24: Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στις Μελέτες UV I και UV II

Ανάλυση Θεραπεία	**N**	**N αποτυχίας (%)**	**Διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία (μήνες)**	**HR[α]**	**CI 95% για HR[α]**	**τιμή p[β]**
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας την εβδομάδα 6 ή μετά στη μελέτη UV I						
Πρωτεύουσα ανάλυση (ITT)						
Εικονικό φάρμακο	107	84 (78,5)	3,0	–	–	–
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	<0,001
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας την εβδομάδα 2 ή μετά στη μελέτη UV II						
Πρωτεύουσα ανάλυση (ITT)						
Εικονικό φάρμακο	111	61 (55,0)	8,3	–	–	–
Adalimumab	115	45 (39,1)	NEc	0,57	0,39, 0,84	0,004

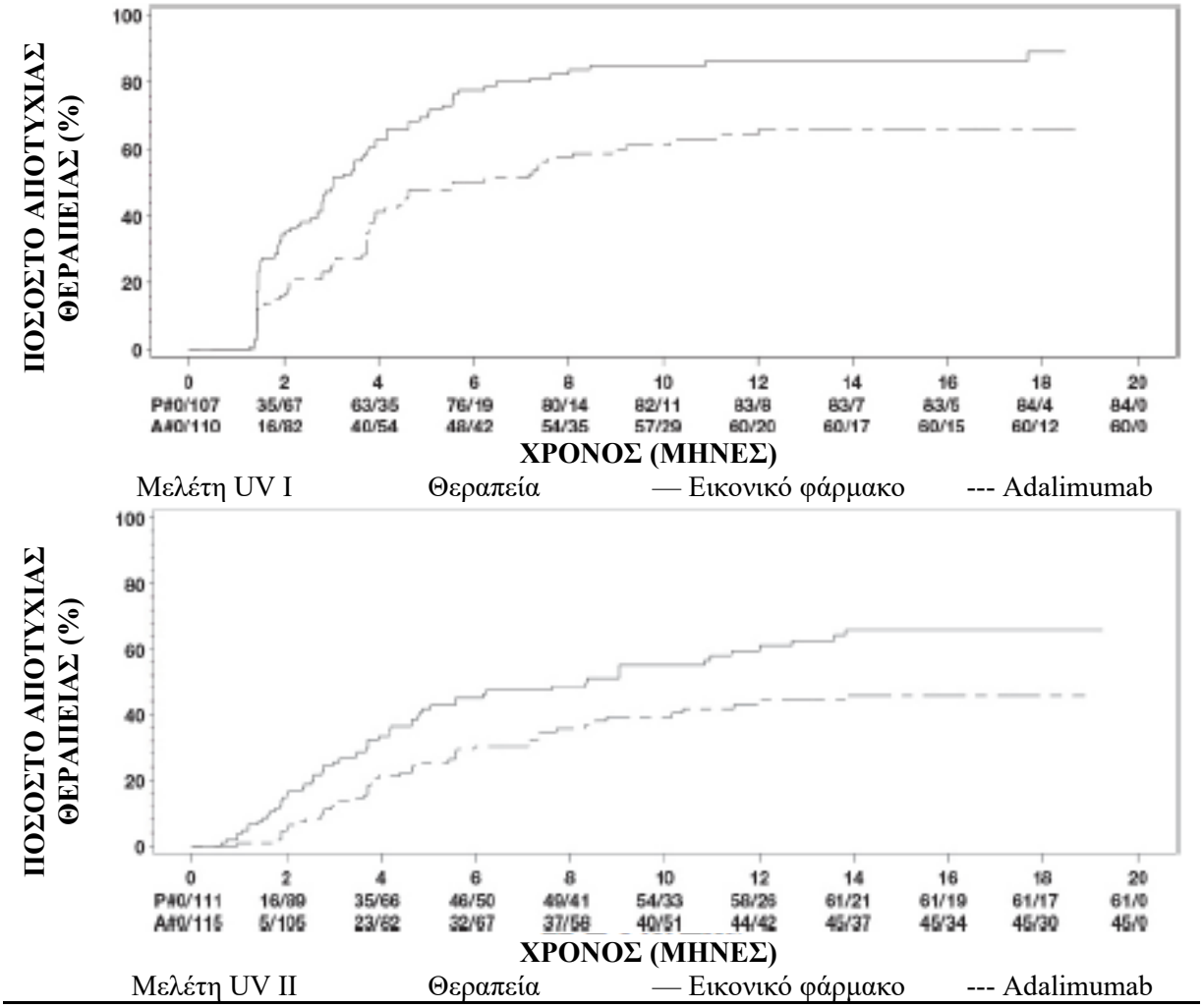
Σημείωση: Η αποτυχία θεραπείας την εβδομάδα 6 ή μετά (Μελέτη UV I) ή την εβδομάδα 2 ή μετά (Μελέτη UV II), υπολογίστηκε ως συμβάν. Οι αποχωρήσεις για λόγους διαφορετικούς από την αποτυχία της θεραπείας λογοκρίθηκαν τη στιγμή της αποχώρησης.

[α] HR του adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου από παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων με τη θεραπεία ως παράγοντα.

[β] Αμφίπλευρη τιμή *p* από δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης.

[γ] NE = μη εκτιμήσιμο. Λιγότεροι από το ήμισυ των ασθενών σε κίνδυνο παρουσίασαν κάποιο συμβάν.

Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας την εβδομάδα 6 ή μετά (μελέτη UV I) ή την Εβδομάδα 2 ή μετά(μελέτη UV II)



Σημείωση: P# = Εικονικό φάρμακο (αριθμός συμβάντων/αριθμός σε κίνδυνο), A# = adalimumab (αριθμός συμβάντων/αριθμός σε κίνδυνο).

Στη μελέτη UV I παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ του adalimumab *έναντι* του εικονικού φαρμάκου για κάθε συνιστώσα ορισμού της αποτυχίας της θεραπείας. Στη μελέτη UV II, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο για την οπτική οξύτητα, αλλά οι άλλες συνιστώσες ήταν αριθμητικά υπέρ του adalimumab.

Από τους 424 ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στις μη ελεγχόμενες μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης UV I και UV II, 60 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως ακατάλληλοι (π.χ. λόγω αποκλίσεων ή λόγω δευτερογενών επιπλοκών διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, εξαιτίας χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη ή εκτομής υαλώδους σώματος) και αποκλείστηκαν από την πρωτογενή ανάλυση της αποτελεσματικότητας. Από τους 364 εναπομείναντες ασθενείς, 269 αξιολογήσιμοι ασθενείς (74%) έφτασαν στις 78 εβδομάδες θεραπείας ανοιχτής φάσης με adalimumab. Βάσει της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων, 216 (80,3%) ήταν σε ύφεση (μη ενεργές φλεγμονώδεις βλάβες, βαθμολόγηση κυττάρων AC ≤0,5+, βαθμολόγηση VH ≤0,5+) με ταυτόχρονη χορήγηση δόσης στεροειδούς ≤7,5 mg ημερησίως, και 178 (66,2%) ήταν σε ύφεση χωρίς στεροειδή. Η BCVA είτε βελτιώθηκε είτε διατηρήθηκε (<αλλοίωση 5 γραμμάτων) στο 88,6% των οφθαλμών την εβδομάδα 78. Τα δεδομένα πέραν της Εβδομάδας 78 γενικώς συμβάδιζαν με αυτά τα αποτελέσματα αλλά ο αριθμός των εντεταγμένων ασθενών μειώθηκε ύστερα από αυτό το χρονικό διάστημα. Συνολικά, μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν την μελέτη, το 18% διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, και το 8% εξαιτίας ανεπαρκούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με adalimumab.

Ποιότητα ζωής

Οι παράμετροι αυτοαξιολόγησης των ασθενών σχετικά με τη λειτουργία της όρασης μετρήθηκαν και στις δύο κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας το NEI VFQ-25. Το adalimumab υπερίσχυσε αριθμητικά στην πλειονότητα των επιμέρους βαθμολογιών με στατιστικά σημαντικές μέσες διαφορές για τη γενική όραση, το οφθαλμικό άλγος, την κοντινή όραση, την ψυχική υγεία και τη συνολική βαθμολογία στη μελέτη UV I και για τη γενική όραση και την ψυχική υγεία στη μελέτη UV II. Το adalimumab δεν υπερίσχυσε αριθμητικά στις επιδράσεις που σχετίζονταν με την αντίληψη των χρωμάτων στη μελέτη UV I και για την αντίληψη των χρωμάτων, την περιφερική όραση και την κοντινή όραση στη μελέτη UV II.

Ανοσογονικότητα
Τα αντισώματα κατά του adalimumab ενδέχεται να αναπτυχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με adalimumab.Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του adalimumab συνδέεται με αυξημένη κάθαρση και μειωμένη αποτελεσματικότητα του adalimumab. Δεν υπάρχει εμφανής συσχετισμός μεταξύ της παρουσίας των αντισωμάτων έναντι του adalimumab και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (JIA)

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (pJIA)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε δύο μελέτες (pJIA I και II) σε παιδιά με ενεργό πολυαρθρική ή πολυαρθρικής πορείας νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα οποία είχαν μια ποικιλία τύπων εμφάνισης νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (JIA) (πιο συχνά πολυαρθρίτιδα με αρνητικό ή θετικό ρευματοειδή παράγοντα και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα).

pJIA I

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 171 παιδιά (4–17 ετών) με πολυαρθρική JIA. Στην αρχική φάση ανοικτής επισήμανσης (OL-LI) οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: θεραπεία με MTX (μεθοτρεξάτη) ή θεραπεία χωρίς MTX. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος χωρίς MTX είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν MTX είτε είχαν αποσυρθεί από τη MTX τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από τη μελέτη χορήγησης adalimumab. Οι ασθενείς παρέμειναν σε σταθερές δόσεις ΜΣΑΦ και/ή πρεδνιζόνης (≤0,2 mg/kg/ημέρα ή 10 mg/ημέρα κατ' ανώτατο όριο). Στη φάση OL-LI όλοι οι ασθενείς έλαβαν 24 mg/m² μέχρι μέγιστης δόσης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για 16 εβδομάδες. Η κατανομή των ασθενών ανά ηλικία και την ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση που έλαβαν κατά τη φάση OL-LI παρουσιάζεται στον πίνακα 25.

Πίνακας 25: Κατανομή των ασθενών ανά ηλικία και δόση adalimumab που ελήφθη κατά τη διάρκεια της φάσης OL-LI

Ηλικιακή ομάδα	Αριθμός ασθενών κατά την έναρξη n (%)	Ελάχιστη, ενδιάμεση και μέγιστη δόση
4 έως 7 χρόνια	31 (18,1)	10, 20 και 25 mg
8 έως 12 χρόνια	71 (41,5)	20, 25 και 40 mg
13 έως 17 χρόνια	69 (40,4)	25, 40 και 40 mg

Οι ασθενείς που παρουσίασαν ανταπόκριση κατά Pediatric ACR 30 την εβδομάδα 16 ήταν επιλέξιμοι προς τυχαιοποίηση στη διπλά τυφλή (DB) φάση και έλαβαν είτε adalimumab 24 mg/m² μέχρι μέγιστης δόσης 40 mg ή εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα για επιπλέον 32 εβδομάδες ή μέχρι την έξαρση της νόσου. Τα κριτήρια έξαρσης της νόσου ορίστηκαν ως επιδείνωση ≥30% από την έναρξη σε ≥3 από 6 Pediatric ACR βασικά κριτήρια, ≥2 ενεργές αρθρώσεις και βελτίωση >30% σε όχι

περισσότερα του 1 από τα 6 κριτήρια. Μετά από 32 εβδομάδες ή στην έξαρση της νόσου, οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να εισαχθούν στην ανοικτή φάση επέκτασης.

Πίνακας 26: Ανταποκρίσεις κατά Ped ACR 30 στη μελέτη JIA

Στρώμα	**MTX**		**Χωρίς MTX**	
Φάση				
OL-LI 16 εβδομάδες				
Ανταπόκριση κατά Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Εκβάσεις αποτελεσματικότητας				
Διπλά τυφλή 32 εβδομάδες	Adalimumab/MTX (N=38)	Εικονικό φάρμακο/MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Εικονικό φάρμακο (N=28)
Εξάρσεις της νόσου στο τέλος των 32 εβδομάδων[α] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[β]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[γ]
Διάμεσος χρόνος έως την έξαρση της νόσου	>32 εβδομάδες	20 εβδομάδες	>32 εβδομάδες	14 εβδομάδες

[α] Ανταποκρίσεις κατά Ped ACR 30/50/70 την εβδομάδα 48 σημαντικά καλύτερες συγκριτικά με αυτές των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο

[β] p=0,015

[γ] p=0,031

Μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 16 (n=144), οι ανταποκρίσεις κατά Pediatric ACR 30/50/70/90 διατηρήθηκαν μέχρι και έξι χρόνια στη φάση OLE σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Συνολικά 19 άτομα έλαβαν θεραπεία 6 ετών ή περισσότερο, 11 εκ των οποίων από την ηλικιακή ομάδα αναφοράς 4 έως 12 ετών και 8 της ηλικιακής ομάδας αναφοράς 13 έως 17 ετών.

Οι ανταποκρίσεις στο σύνολό τους ήταν γενικά καλύτερες και λιγότεροι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα όταν έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab και μεθοτρεξάτης συγκριτικά με το adalimumab ως μονοθεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα αυτά, το adalimumab συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με MTX και για χρήση ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους η χρήση της MTX κρίνεται ακατάλληλη (βλ. παράγραφο 4.2).

pJIA II

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε 32 παιδιά (2–<4 ετών ή ηλικίας 4 ετών και άνω με βάρος <15 kg) με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA) με μέγιστη δόση τα 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ως εφάπαξ δόση χορηγούμενη με υποδόρια ένεση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα περισσότερα άτομα έλαβαν ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη (MTX), ενώ λιγότερα ανέφεραν χρήση κορτικοστεροειδών ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 24, η ανταπόκριση κατά Ped ACR 30 ήταν 93,5% και 90,0%, αντίστοιχα, με τη χρήση της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων. Τα ποσοστά των ασθενών με Ped ACR 50/70/90 την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 24 ήταν 90,3%/61,3%/38,7% και 83,3%/73,3%/36,7%, αντίστοιχα. Μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν (Paediatric ACR 30) την εβδομάδα 24 (n=27 από 30 ασθενείς), οι ανταποκρίσεις κατά Paediatric ACR 30 διατηρήθηκαν για διάστημα έως 60 εβδομάδων στη φάση OLE σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab καθ' όλη τη

χρονική αυτή περίοδο. Συνολικά, 20 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 60 εβδομάδες ή περισσότερο.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε 46 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών) με μέτρια αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA), με μέγιστη δόση τα 40 mg είτε εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια περίοδο ανοιχτής θεραπείας (OL, open-label), κατά την οποία οι ασθενείς έλαβαν adalimumab 24 mg/m² επιφάνειας σώματος, με μέγιστη δόση τα 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, χορηγούμενο μέσω υποδόριας ένεσης, για 192 επιπλέον εβδομάδες. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 στον αριθμό των ενεργών αρθρώσεων με αρθρίτιδα (οίδημα που δεν οφείλεται σε δυσμορφία ή αρθρώσεις με απώλεια κίνησης και πόνο και/ή ευαισθησία), η οποία επιτεύχθηκε με μέση ποσοστιαία μείωση −62,6% (διάμεση ποσοστιαία μεταβολή −88,9%) στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε adalimumab σε σύγκριση με −11,6% (διάμεση ποσοστιαία μεταβολή −50,0%) στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων με αρθρίτιδα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου OL έως την εβδομάδα 156 για τους 26 από τους 31 (84%) ασθενείς της ομάδας του adalimumab που παρέμειναν στη μελέτη. Αν και δεν είναι στατιστικά σημαντικό, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσίασε βελτίωση της κλινικής τους εικόνας σε δευτερεύοντα τελικά σημεία, όπως ο αριθμός των θέσεων με ενθεσίτιδα, ο αριθμός των επώδυνων αρθρώσεων (TJC), ο αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων (SJC), η ανταπόκριση κατά Paediatric ACR 50 και η ανταπόκριση κατά Paediatric ACR 70.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη σε 114 παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας άνω των 4 ετών, με σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας (όπως ορίζεται βάσει βαθμολογίας δείκτη PGA ≥4 ή >20% BSA ή >10% BSA με πολύ μεγάλου πάχους βλάβες ή βαθμολογίας δείκτη PASI ≥20 ή ≥10 με κλινικά σημαντική προσβολή του προσώπου, της γεννητικής χώρας ή των παλαμών/πελμάτων), των οποίων η νόσος δεν ελεγχόταν επαρκώς με τοπική θεραπεία και ηλιοθεραπεία ή φωτοθεραπεία.

Οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (έως 40 mg), 0,4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (έως 20 mg) ή μεθοτρεξάτη 0,1–0,4 mg/kg κάθε εβδομάδα (έως 25 mg). Την εβδομάδα 16, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab 0,8 mg/kg είχαν θετική ανταπόκριση ως προς την αποτελεσματικότητα (π.χ., PASI 75) σε σχέση με εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν σε 0,4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε MTX.

Πίνακας 27: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στην παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας στις 16 εβδομάδες

	MTX[α] N=37	**Adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=38**
PASI 75[β]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Καθαρό δέρμα ή ελάχιστη νόσος[γ]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[α] MTX = μεθοτρεξάτη
[β] P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *έναντι* MTX
[γ] P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *έναντι* MTX

Οι ασθενείς που πέτυχαν PASI 75 και καθαρό δέρμα ή ελάχιστη νόσο κατά PGA αποσύρθηκαν από τη θεραπεία για έως και 36 εβδομάδες και παρακολουθήθηκαν για απώλεια του ελέγχου της νόσου (δηλαδή επιδείνωση του PGA κατά 2 βαθμούς τουλάχιστον). Οι ασθενείς στη συνέχεια έλαβαν και

πάλι θεραπεία με adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 16 επιπλέον εβδομάδες και τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της εκ νέου θεραπείας ήταν παρόμοια με αυτά της προηγούμενης διπλά τυφλής περιόδου: ανταπόκριση PASI 75 της τάξεως του 78,9% (15 από τους 19 ασθενείς) και καθαρό δέρμα ή ελάχιστη νόσος κατά PGA της τάξεως του 52,6% (10 από τους 19 ασθενείς).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισήμανσης της μελέτης, διατηρήθηκε η ανταπόκριση PASI 75 και καθαρού δέρματος ή ελάχιστης νόσου κατά PGA για έως και 52 επιπλέον εβδομάδες, χωρίς νέα ευρήματα σχετιζόμενα με την ασφάλεια.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές του adalimumab σε έφηβους ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS). Η αποτελεσματικότητα του adalimumab για τη θεραπεία των εφήβων ασθενών με HS προβλέπεται με βάση την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και τη σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης σε ενήλικες ασθενείς με HS και την πιθανότητα η πορεία της νόσου, η παθοφυσιολογία, και οι επιδράσεις του adalimumab να παρουσιάζουν ουσιαστικές ομοιότητες με εκείνες των ενηλίκων στα ίδια επίπεδα έκθεσης. Η ασφάλεια της συνιστώμενης δόσης adalimumab στον πληθυσμό των εφήβων ασθενών με HS βασίζεται στο προφίλ ασφάλειας στις διάφορες ενδείξεις του adalimumab σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν παρόμοιες ή πιο συχνές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας επαγωγής και συντήρησης με δόσεις ανάλογα με το σωματικό βάρος (<40 kg ή ≥40 kg) σε 192 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 6 και 17 ετών (συμπεριλαμβανομένων των ορίων), με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn (CD), που ορίζεται ως βαθμολογία PCDAI >30. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν αποτύχει στη συμβατική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένου ενός κορτικοστεροειδούς και/ή ενός ανοσοτροποποιητικού) για CD. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να είχαν προηγουμένως χάσει την ανταπόκριση ή να είχαν δυσανεξία στο infliximab.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία επαγωγής ανοικτής επισήμανσης σε δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος τους κατά την έναρξη: 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την εβδομάδα 2 για τους ασθενείς με βάρος ≥40 kg και 80 mg και 40 mg, αντίστοιχα, για τους ασθενείς με βάρος <40 kg.

Την εβδομάδα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 με βάση το σωματικό τους βάρος εκείνη τη στιγμή είτε στη χαμηλή δόση ή στην τυπική δόση θεραπείας συντήρησης, όπως φαίνεται στον πίνακα 28.

Πίνακας 28: Σχήμα συντήρησης

Βάρος ασθενούς	Χαμηλή δόση	Τυπική δόση
< 40 kg	10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Αποτελεσματικότητα

Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ήταν η κλινική ύφεση την εβδομάδα 26, που ορίζεται ως βαθμολογία PCDAI ≤10.

Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης (που ορίζονται ως μείωση της βαθμολογίας PCDAI κατά τουλάχιστον 15 βαθμούς από την τιμή έναρξης) παρουσιάζονται στον πίνακα 29. Τα ποσοστά διακοπής των κορτικοστεροειδών ή των ανοσοτροποποιητικών παρουσιάζονται στον πίνακα 30.

Πίνακας 29: Μελέτη παιδιατρικής CD, κλινική ύφεση και κλινική ανταπόκριση βάσει PCDAI

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=93	**Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=95**	**Τιμή p***
Εβδομάδα 26			
Κλινική ύφεση	38,7%	28,4%	0,075
Κλινική ανταπόκριση	59,1%	48,4%	0,073
Εβδομάδα 52			
Κλινική ύφεση	33,3%	23,2%	0,100
Κλινική ανταπόκριση	41,9%	28,4%	0,038

* Τιμή p για τη σύγκριση της τυπικής δόσης *έναντι* της χαμηλής δόσης.

Πίνακας 30: Μελέτη παιδιατρικής CD, διακοπή των κορτικοστεροειδών ή των ανοσοτροποποιητικών και ύφεση των συριγγίων

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	**Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα**	**Τιμή p[1]**
Διακοπή κορτικοστεροειδών	**N=33**	**N=38**	
Εβδομάδα 26	84,8%	65,8%	0,066
Εβδομάδα 52	69,7%	60,5%	0,420
Διακοπή των ανοσοτροποποιητικών[2]	**N=60**	**N=57**	
Εβδομάδα 52	30,0%	29,8%	0,983
Ύφεση των συριγγίων[3]	**N=15**	**N=21**	
Εβδομάδα 26	46,7%	38,1%	0,608
Εβδομάδα 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] Τιμή p για τη σύγκριση της τυπικής δόσης *έναντι* της χαμηλής δόσης.

[2] Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορούσε να διακοπεί μόνο την εβδομάδα 26 ή μετά από αυτή, κατά την κρίση του ερευνητή, εάν ο ασθενής πληρούσε το κριτήριο της κλινικής ανταπόκρισης

[3] Ορίζεται ως η επούλωση όλων των συριγγίων που ήταν παραγωγικά κατά την έναρξη για τουλάχιστον 2 διαδοχικές επισκέψεις μετά την έναρξη

Στατιστικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) από την Έναρξη έως την εβδομάδα 26 και 52 του δείκτη μάζας σώματος και της ταχύτητας αύξησης του ύψους παρατηρήθηκαν και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

Στατιστικά και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη παρατηρήθηκαν επίσης και στις δύο ομάδες θεραπείας για παραμέτρους ποιότητας ζωής (συμπεριλαμβανομένης της IMPACT III).

Εκατό ασθενείς (n=100) από τη μελέτη παιδιατρικής CD συνέχισαν σε μια ανοικτή μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Έπειτα από 5 χρόνια θεραπείας με adalimumab, 74,0% (37/50) των 50 ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη συνέχισαν να είναι σε κλινική ύφεση και 92,0% (46/50) των ασθενών συνέχισαν να έχουν κλινική ανταπόκριση κατά PCDAI.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε 93 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 5 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 με υποβαθμολογία ενδοσκόπησης από 2 έως 3, επιβεβαιωμένη μέσω κεντρικής ερμηνείας ενδοσκόπησης), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή

ανταπόκριση ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία. Περίπου το 16% των ασθενών στη μελέτη είχαν αποτύχει σε προηγούμενη αντι-TNF θεραπεία. Οι ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την εισαγωγή στη μελέτη είχαν τη δυνατότητα να μειώσουν σταδιακά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή μετά την εβδομάδα 4.

Κατά την περίοδο επαγωγής της μελέτης, 77 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 3:2 ώστε να λάβουν διπλά τυφλή θεραπεία με adalimumab σε δόση επαγωγής 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2, ή δόση επαγωγής 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0, εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2. Και οι δύο ομάδες έλαβαν 0,6 mg/kg (40 mg μέγιστη δόση) την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 6. Μετά από τροποποίηση του σχεδιασμού της μελέτης, οι υπόλοιποι 16 ασθενείς που εντάχθηκαν στην περίοδο επαγωγής έλαβαν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με adalimumab σε δόση επαγωγής 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2.

Την εβδομάδα 8, οι 62 ασθενείς που παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση κατά την επιμέρους βαθμολογία Mayo (PMS, οριζόμενη ως μείωση της PMS κατά ≥ 2 βαθμούς και ≥ 30% από την έναρξη) τυχαιοποιήθηκαν εξίσου ώστε να λαμβάνουν διπλά τυφλή θεραπεία συντήρησης με adalimumab σε δόση 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε εβδομάδα ή δόση συντήρησης 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα. Πριν από μια τροποποίηση του σχεδιασμού της μελέτης, 12 ακόμη ασθενείς που παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση κατά την PMS τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο, αλλά δεν συμπεριλήφθησαν στην επιβεβαιωτική ανάλυση της αποτελεσματικότητας.

Η έξαρση της νόσου ορίστηκε ως αύξηση της PMS κατά τουλάχιστον 3 βαθμούς (για ασθενείς με PMS 0 έως 2 την εβδομάδα 8), τουλάχιστον 2 βαθμούς (για ασθενείς με PMS 3 έως 4 την εβδομάδα 8) ή τουλάχιστον 1 βαθμό (για ασθενείς με PMS 5 έως 6 την εβδομάδα 8).

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια έξαρσης της νόσου μετά την εβδομάδα 12 τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν μια δόση εκ νέου επαγωγής 2,4 mg/kg (έως 160 mg) ή δόση 0,6 mg/kg (έως 40 mg) και συνέχισαν να λαμβάνουν το αντίστοιχο δοσολογικό σχήμα συντήρησης στη συνέχεια.

Αποτελεσματικότητα

Τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης ήταν η κλινική ύφεση κατά PMS (οριζόμενη ως PMS ≤ 2 και χωρίς μεμονωμένη υποβαθμολογία > 1) την εβδομάδα 8 και η κλινική ύφεση κατά FMS (πλήρης βαθμολογία Mayo) (οριζόμενη ως βαθμολογία Mayo ≤ 2 και χωρίς μεμονωμένη υποβαθμολογία > 1) την εβδομάδα 52 σε ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8.

Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης κατά PMS την εβδομάδα 8 για τους ασθενείς σε κάθε μία από τις ομάδες διπλά τυφλής επαγωγής με adalimumab παρουσιάζονται στον πίνακα 31.

Πίνακας 31: Κλινική ύφεση κατά PMS στις 8 εβδομάδες

	Adalimumab[α] μέγιστη δόση 160 mg την εβδομάδα 0 / εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 N=30	**Adalimumab[β, γ] μέγιστη δόση 160 mg την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1** N=47
Κλινική ύφεση	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[α] Adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0, εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2
[β] Adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2
[γ] Μη συμπεριλαμβανομένης της δόσης επαγωγής ανοικτής επισήμανσης adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2
Σημείωση 1: Και οι δύο ομάδες επαγωγής έλαβαν 0,6 mg/kg (έως 40 mg) την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 6
Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι δεν εκπλήρωσαν το τελικό σημείο

Την εβδομάδα 52, αξιολογήθηκε η κλινική ύφεση κατά FMS στους ασθενείς με ανταπόκριση την εβδομάδα 8, η κλινική ανταπόκριση κατά FMS (οριζόμενη ως αύξηση στη βαθμολογία Mayo κατά ≥ 3 βαθμούς και ≥ 30% από τις αρχικές τιμές) στους ασθενείς με ανταπόκριση την εβδομάδα 8, η βλεννογονική επούλωση κατά FMS (οριζόμενη ως υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo ≤ 1) στους ασθενείς με ανταπόκριση την εβδομάδα 8, η κλινική ύφεση κατά FMS στους ασθενείς με ύφεση την εβδομάδα 8 και το ποσοστό ασθενών σε ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή κατά FMS στους ασθενείς με ανταπόκριση την εβδομάδα 8, από τους ασθενείς που έλαβαν adalimumab στις διπλά τυφλές μέγιστες δόσεις συντήρησης 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (0,6 mg/kg) και 40 mg (0,6 mg/kg) κάθε εβδομάδα (πίνακας 32).

Πίνακας 32: Αποτελεσματικότητα στις 52 εβδομάδες

	Adalimumab[α] μέγιστη δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=31	**Adalimumab[β] μέγιστη δόση 40 mg κάθε εβδομάδα** N=31
Κλινική ύφεση στους ασθενείς με ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Κλινική ανταπόκριση στους ασθενείς με ανταπόκριση κατά PMS την	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Βλεννογονική επούλωση στους ασθενείς με ανταπόκριση κατά PMS	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Κλινική ύφεση στους ασθενείς με ύφεση κατά PMS την εβδομάδα 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8[γ]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[α] Adalimumab 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα
[β] Adalimumab 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε εβδομάδα
[γ] Σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη
Σημείωση: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την εβδομάδα 52 ή με τυχαιοποίηση στη λήψη νέας δόσης θεραπείας επαγωγής ή συντήρησης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι για τα τελικά σημεία της εβδομάδας 52

Τα επιπρόσθετα διερευνητικά τελικά σημεία περιλάμβαναν την κλινική ανταπόκριση κατά τον δείκτη ενεργότητας παιδιατρικής ελκώδους κολίτιδας (PUCAI) (οριζόμενη ως μείωση του PUCAI κατά ≥ 20

βαθμούς από τις αρχικές τιμές) και κλινική ύφεση κατά PUCAI (οριζόμενη ως PUCAI < 10) την εβδομάδα 8 και την εβδομάδα 52 (πίνακας 33).

Πίνακας 33: Αποτελέσματα διερευνητικών τελικών σημείων κατά PUCAI

	Εβδομάδα 8	
	Adalimumab[α] μέγιστη δόση 160 mg την εβδομάδα 0 / εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 N=30	**Adalimumab[β,γ] μέγιστη δόση 160 mg την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1** N=47
Κλινική ύφεση κατά PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Κλινική ανταπόκριση κατά PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Εβδομάδα 52	
	Adalimumab[δ] μέγιστη δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N=31	**Adalimumab[ε] μέγιστη δόση 40 mg κάθε εβδομάδα** N=31
Κλινική ύφεση κατά PUCAI στους ασθενείς με ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Κλινική ανταπόκριση κατά PUCAI στους ασθενείς με ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[α] Adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0, εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2
[β] Adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2
[γ] Μη συμπεριλαμβανομένης της δόσης επαγωγής ανοικτής επισήμανσης adalimumab 2,4 mg/kg (έως 160 mg) την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (έως 80 mg) την εβδομάδα 2
[δ] Adalimumab 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα
[ε] Adalimumab 0,6 mg/kg (έως 40 mg) κάθε εβδομάδα
Σημείωση 1: Και οι δύο ομάδες επαγωγής έλαβαν 0,6 mg/kg (έως 40 mg) την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 6
Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι δεν εκπλήρωσαν τα τελικά σημεία
Σημείωση 3: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την εβδομάδα 52 ή με τυχαιοποίηση στη λήψη νέας δόσης θεραπείας επαγωγής ή συντήρησης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι για τα τελικά σημεία της εβδομάδας 52

Από τους ασθενείς υπό θεραπεία με adalimumab που έλαβαν θεραπεία εκ νέου επαγωγής κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, 2/6 (33%) πέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά FMS την εβδομάδα 52.

Ποιότητα ζωής

Κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από τις αρχικές τιμές παρατηρήθηκαν στην IMPACT III και στις βαθμολογίες παραγωγικότητας στην εργασία και αδυναμίας διεκπεραίωσης δραστηριοτήτων (WPAI) κατά τον φροντιστή για τις ομάδες που έλαβαν adalimumab.

Κλινικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) από τις αρχικές τιμές στην ταχύτητα αύξησης του ύψους παρατηρήθηκαν για τις ομάδες που λάμβαναν adalimumab και κλινικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) τις αρχικές τιμές στον δείκτη μάζας σώματος παρατηρήθηκαν για τα άτομα που λάμβαναν την υψηλή δόση συντήρησης έως 40 mg (0,6 mg/kg) κάθε εβδομάδα.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

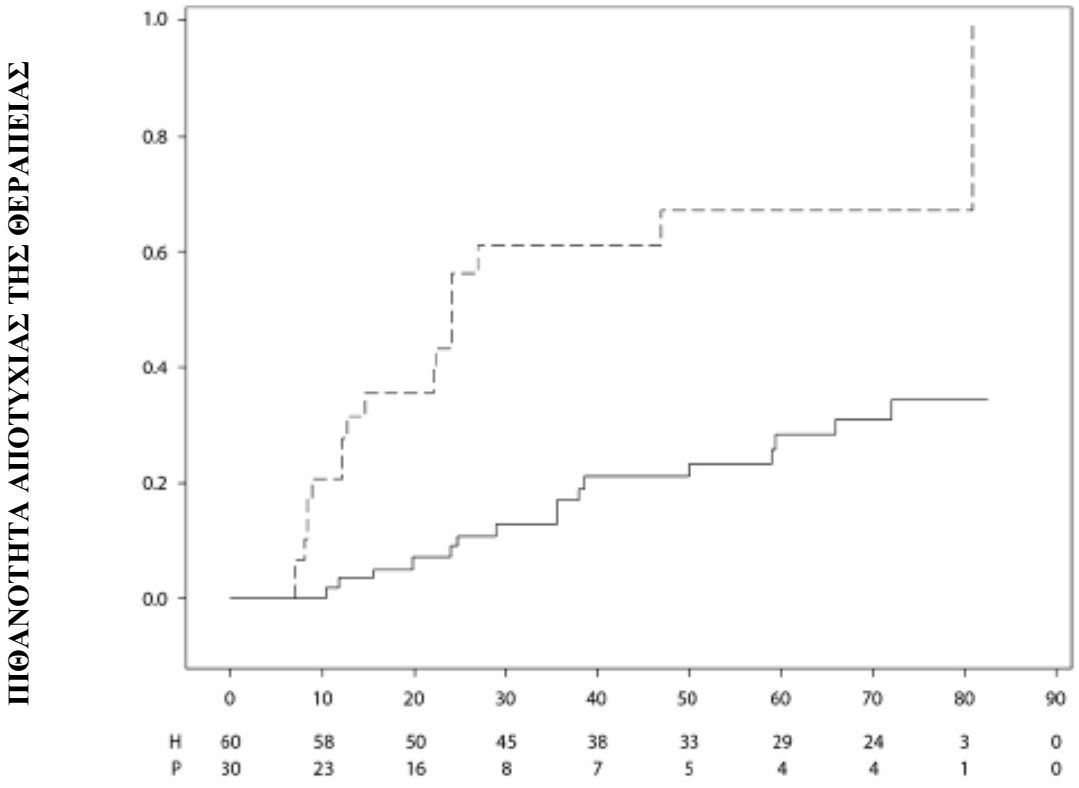
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 90 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως <18 ετών με ενεργό μη λοιμώδη πρόσθια ραγοειδίτιδα σχετιζόμενη με JIA, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο ή 20 mg adalimumab (εάν <30 kg) ή 40 mg adalimumab (εάν ≥30 kg) κάθε δεύτερη εβδομάδα σε συνδυασμό με την αρχική δόση μεθοτρεξάτης.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο «χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας». Τα κριτήρια που καθορίζουν την αποτυχία της θεραπείας ήταν η επιδείνωση ή η παρατεταμένη μη βελτίωση της οφθαλμικής φλεγμονής, η μερική βελτίωση με ανάπτυξη συνεχών οφθαλμικών συννοσηρότητων ή η επιδείνωση οφθαλμικών συννοσηρότητων, η μη επιτρεπόμενη χρήση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντωνκαι η αναστολή της θεραπείας για παρατεταμένη χρονική περίοδο.

Κλινική ανταπόκριση

Το adalimumab μείωσε σημαντικά τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλ. εικόνα 3, P<0,0001 από τη δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης). Ο διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας ήταν 24,1 εβδομάδες για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ενώ ο διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab δεν μπορεί να εκτιμηθεί, επειδή λιγότερο από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν αποτυχία στη θεραπεία. Το adalimumab μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας κατά 75% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται από τον λόγο κινδύνου [HR=0,25 (95% CI: 0,12, 0,49)].

Εικόνα 3: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στη μελέτη της παιδιατρικής ραγοειδίτιδας



Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο (αριθμός σε κίνδυνο), H = adalimumab (αριθμός σε κίνδυνο)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά από υποδόρια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης των 40 mg, η απορρόφηση και η κατανομή του adalimumab ήταν αργή και με επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό στις 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του adalimumab που υπολογίσθηκε σε τρεις μελέτες μετά από μια υποδόρια εφάπαξ δόση των 40 mg ήταν 64%. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 0,25 έως 10 mg/kg, οι συγκεντρώσεις ήταν ανάλογες της δόσης. Μετά από δόσεις 0,5 mg/kg (~40 mg), οι καθάρσεις κυμάνθηκαν από 11 έως 15 ml/ώρα, ο όγκος κατανομής (Vss) κυμαινόταν από 5 έως 6 λίτρα και η μέση τελική φάση ημιζωής ήταν περίπου δυο εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις του adalimumab στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα κυμαινόταν από 31–96% εκείνων του ορού.

Μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 5 μg/ml (άνευ συγχορηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 μg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα κατώτατα επίπεδα του adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν περίπου αναλογικά με τη δόση μετά από υποδόρια δόση των 20, 40 και 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα και κάθε εβδομάδα.

Μετά από χορήγηση 24 mg/m² (μέγιστη δόση 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA) ηλικίας 4 έως 17 ετών, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση (τιμές μέτρησης από την εβδομάδα 20 έως την 48) της συγκέντρωσης του adalimumab στον ορό ήταν 5,6 ±5,6 μg/ml (102% CV) για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 10,9 ±5,2 μg/ml (47,7% CV) με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (JIA) ηλικίας 2 έως <4 ετών ή ηλικίας 4 ετών και άνω με σωματικό βάρος <15 kg που έλαβαν δόση adalimumab 24 mg/m², οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν 6,0 ±6,1 μg/ml (101% CV) για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 7,9 ±5,6 μg/ml (71,2% CV) με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Μετά τη χορήγηση 24 mg/m² (μέγιστη δόση 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα, ηλικίας 6 έως 17 ετών, οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση (τιμές που μετρώνται κατά την εβδομάδα 24) ήταν 8,8 ±6,6 μg/ml για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και 11,8 ±4,3 μg/ml με συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.

Μετά τη χορήγηση 40 mg adalimumab μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ενήλικες ασθενείς με μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, η μέση κατώτατη (± SD) συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση την Εβδομάδα 68 ήταν 8,0 ±4,6 μg/ml.

Σε ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση, η μέση ελάχιστη συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 5 μg/ml κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Μετά τη χορήγηση 0,8 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας, η μέση (± SD) συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση adalimumab ήταν περίπου 7,4 ±5,8 μg/ml (79% CV).

Σε ενήλικες ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, μια δόση 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg την εβδομάδα 2 πέτυχε ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 7 με 8 μg/ml την εβδομάδα 2 και την εβδομάδα 4. Η μέση ελάχιστη συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 36 ήταν περίπου 8 με 10 μg/ml κατά τη διάρκεια της θεραπείας με adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα.

Η έκθεση σε adalimumab σε ασθενείς με εφηβική HS προβλέφθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά μοντέλα πληθυσμού και προσομοίωση με βάση τη φαρμακοκινητική στις διάφορες ενδείξεις σε άλλους παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιατρική ψωρίαση, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, παιδιατρική νόσος του Crohn, και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα). Το συνιστώμενο για την εφηβική HS δοσολογικό σχήμα είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Δεδομένου ότι η έκθεση σε adalimumab μπορεί να επηρεάζεται από το μέγεθος του σώματος, οι έφηβοι με μεγαλύτερο σωματικό βάρος και ανεπαρκή ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη της συνιστώμενης για τους ενήλικες δόση των 40 mg κάθε εβδομάδα.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η δόση εφόδου 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 40 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 μg/ml κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Μια δόση εφόδου 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 μg/ml κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 7 μg/ml παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, η αρχική δόση ανοιχτής χορήγησης (open-label) adalimumab ήταν 160/80 mg ή 80/40 mg τις εβδομάδες 0 και 2, αντίστοιχα, εξαρτώμενη από ένα ανώτερο όριο σωματικού βάρους των 40 kg. Την εβδομάδα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε στην Τυπική δόση (40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) είτε στην Χαμηλή δόση (20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) σε ομάδες θεραπείας συντήρησης με βάση το σωματικό τους βάρος. Οι μέσες (± SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό που επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 4 ήταν 15,7 ±6,6 μg/ml για ασθενείς με βάρος ≥40 kg (160/80 mg) και 10,6 ±6,1 μg/ml για ασθενείς με βάρος <40 kg (80/40 mg).

Για ασθενείς που έμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία τους, οι μέσες (± SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab την εβδομάδα 52 ήταν 9,5 ±5,6 μg/ml για την ομάδα τυπικής δόσης και 3,5 ±2,2 μg/ml για την ομάδα χαμηλής δόσης. Οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις διατηρήθηκαν σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Σε ασθενείς για τους οποίους η δόση κλιμακώθηκε από κάθε δεύτερη εβδομάδα σε εβδομαδιαίο σχήμα, η μέση (± SD) συγκέντρωση adalimumab στον ορό κατά την εβδομάδα 52 ήταν 15,3 ±11,4 μg/ml (40/20 mg, εβδομαδιαία) και 6,7 ±3,5 μg/ml (20/10 mg, εβδομαδιαία).

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, μια δόση εφόδου των 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 ακολουθούμενη από 80 mg adalimumab την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 12 μg/ml κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Μέσα κατώτατα επίπεδα στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τάξης των 8 μg/ml παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσης βάσει βάρος σώματος 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η μέση κατώτερη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση του adalimumab στον ορό ήταν 5,01±3,28 μg/ml την εβδομάδα 52. Για τους ασθενείς που λάμβαναν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα, η μέση (±SD) κατώτερη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση του adalimumab στον ορό ήταν 15,7±5,60 μg/ml την εβδομάδα 52.

Σε ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα, μια δόση εφόδου 80 mg adalimumab την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας την εβδομάδα 1, οδήγησε σε μέσες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης περίπου 8 με 10 μg/ml.

Η έκθεση σε adalimumab σε ασθενείς με παιδιατρική ραγοειδίτιδα προβλέφθηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά μοντέλα πληθυσμού και προσομοίωση με βάση τη φαρμακοκινητική στις διάφορες ενδείξεις σε άλλους παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιατρική ψωρίαση, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, παιδιατρική νόσος του Crohn, και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δόσης εφόδου σε παιδιά ηλικίας <6 ετών. Οι

προβλεπόμενες εκθέσεις συνιστούν ότι ελλείψει μεθοτρεξάτης, μια δόση εφόδου μπορεί να οδηγήσει σε μια αρχική αύξηση συστημικής έκθεσης

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση και προσομοίωση του πληθυσμού προέβλεψαν συγκρίσιμη έκθεση στο adalimumab και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα όταν συγκρίνονταν με τη θεραπεία των 40 mg κάθε εβδομάδα (περιλαμβανομένων των ενηλίκων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn, ασθενείς με εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα και παιδιατρικούς ασθενείς σωματικού βάρους ≥ 40 kg με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα).

Σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης στον παιδιατρικό πληθυσμό

Βάσει των δεδομένων από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με JIA (pJIA και ERA), η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ συγκέντρωσης πλάσματος και ανταπόκρισης Ped ACR 50 τεκμηριώθηκε. Η φαινομενική συγκέντρωση adalimumab στο πλάσμα που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας για ανταπόκριση Ped ACR 50 (EC50) ήταν 3 μg/ml (95% CI: 1–6 μg/ml).

Η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ συγκέντρωσης adalimumab και αποτελεσματικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας τεκμηριώθηκε για την ανταπόκριση PASI 75 και καθαρού δέρματος ή ελάχιστης νόσου κατά PGA, αντίστοιχα. Η ανταπόκριση PASI 75 και η ανταπόκριση καθαρού δέρματος ή ελάχιστης νόσου κατά PGA αυξήθηκαν με αυξανόμενες συγκεντρώσεις adalimumab, με παρόμοιο φαινομενικό EC50 4,5 μg/ml περίπου (95% CI 0,4–47,6 και 1,9–10,5, αντίστοιχα).

Αποβολή

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού βάσει δεδομένων από 1 300 και άνω ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν μια τάση για αυξημένη φαινομενική κάθαρση του adalimumab όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή στη διαφοροποίηση του σωματικού βάρους, του γένους και της ηλικίας φαίνεται οι παράγοντες αυτοί να έχουν μικρή επίδραση στην κάθαρση του adalimumab. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του ελεύθερου adalimumab στον ορό (μη δεσμευμένα στα αντισώματα έναντι του adalimumab, AAA) ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με μετρήσιμα AAA.

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Το adalimumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας/περιγεννητικής ανάπτυξης έγινε σε κυνομόλγους πιθήκους σε δόσεις 0, 30 και 100 mg/kg (9–17 πιθήκους/ομάδα) και δεν αποκάλυψε καμία ένδειξη κινδύνου στα έμβρυα λόγω του adalimumab. Καμία μελέτη καρκινογένεσης, όπως ούτε και η πρότυπη εκτίμηση της γονιμότητας και μεταγεννητικής τοξικότητας δεν έγινε με το adalimumab λόγω της απουσίας των κατάλληλων μοντέλων για ένα αντίσωμα με περιορισμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στο TNF τρωκτικών και την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλουταμινικό μονονάτριο
Σορβιτόλη (E420)
Μεθειονίνη
Πολυσορβικό 80
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί της για να προστατεύεται από το φως.

Η κάθε προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Hulio μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες μέχρι 25°C για χρονικό διάστημα έως και 8 εβδομάδες. Η σύριγγα ή η συσκευή τύπου πένας πρέπει να προστατεύεται από το φως, και να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα στην περίοδο των 8 εβδομάδων.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

<u>Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα</u>

Ενέσιμο διάλυμα Hulio 40 mg σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης με αυτόματο προστατευτικό κάλυμμα βελόνας. Η σύριγγα είναι κατασκευασμένη από πολυμερές πλαστικό κυκλο-ολεφίνης με πώμα (χλωροβουτυλικό ελαστικό) και βελόνα (ανοξείδωτος χάλυβας) με καπάκι βελόνας (μίγμα πολυμερούς βουτυλίου/διενίου και πολυπροπυλενίου).

Συσκευασίες:
- 1 προγεμισμένη σύριγγα (με 2 επιθέματα αλκοόλης)
- 2 προγεμισμένες σύριγγες (με 2 επιθέματα αλκοόλης)
- 4 προγεμισμένες σύριγγες (με 4 επιθέματα αλκοόλης)
- 6 προγεμισμένες σύριγγες (με 6 επιθέματα αλκοόλης)
- 1 προγεμισμένη σύριγγα
- 2 προγεμισμένες σύριγγες
- 4 προγεμισμένες σύριγγες
- 6 προγεμισμένες σύριγγες

<u>Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας</u>

Ενέσιμο διάλυμα Hulio 40 mg σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μίας χρήσης που περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα. Η σύριγγα στο εσωτερικό της συσκευής τύπου πένας είναι κατασκευασμένη από πολυμερές πλαστικό κυκλο-ολεφίνης με πώμα (χλωροβουτυλικό ελαστικό) και βελόνα (ανοξείδωτος χάλυβας) με καπάκι βελόνας (μίγμα πολυμερούς βουτυλίου/διενίου και πολυπροπυλενίου).

Συσκευασίες:
- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (με 2 επιθέματα αλκοόλης)
- 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (με 2 επιθέματα αλκοόλης)
- 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (με 4 επιθέματα αλκοόλης)
- 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (με 6 επιθέματα αλκοόλης)
- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
- 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας
- 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας
- 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/18/1319/001 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/002 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/003 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
EU/1/18/1319/004 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/005 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/006 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/016
EU/1/18/1319/017
EU/1/18/1319/018
EU/1/18/1319/019 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Σεπτεμβρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Αυγούστου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Ιαπωνία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ιρλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSUR για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Hulio σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή. Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα αποτελείται από μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Οι κάρτες υπενθύμισης ασθενούς (για ενήλικες και παιδιά) πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- σοβαρές λοιμώξεις
- φυματίωση
- καρκίνος
- προβλήματα του νευρικού συστήματος
- εμβολιασμοί

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hulio 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 0,4 ml περιέχει 20 mg adalimumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: γλουταμινικό μονονάτριο, σορβιτόλη (E420), μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 προγεμισμένη σύριγγα
2 προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση

Για μία μόνο χρήση.
Για παιδιατρική χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1319/009 1 συσκευασία
EU/2/18/1319/010 2 συσκευασίες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Hulio 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Hulio 20 mg ενέσιμο
adalimumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,4 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hulio 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: γλουταμινικό μονονάτριο, σορβιτόλη (E420), μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο
1 στείρα σύριγγα ένεσης
1 στείρα βελόνα
1 στείρος προσαρμογέας φιαλιδίου
2 επιθέματα αλκοόλης

[Κείμενο που αναγράφεται στον δίσκο μέσα στο κουτί:]
Hulio
Φιαλίδιο
Σύριγγα ένεσης
Βελόνα
Προσαρμογέας φιαλιδίου
Φύλλο οδηγιών χρήσης φαρμακευτικού προϊόντος
Επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Υποδόρια χρήση

Για εφάπαξ χρήση μόνο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1319/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ (ΜΕ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hulio 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: γλουταμινικό μονονάτριο, σορβιτόλη (E420), μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
Πολυσυσκευασία: 2 συσκευασίες με 1 φιαλίδιο η καθεμία
Κάθε συσκευασία περιέχει:
1 φιαλίδιο
1 στείρα σύριγγα ένεσης
1 στείρα βελόνα
1 στείρο προσαρμογέα φιαλιδίου
2 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Υποδόρια χρήση

Κάθε συσκευασία προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1319/007 2 φιαλίδια (2 συσκευασίες του 1)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hulio 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: γλουταμινικό μονονάτριο, σορβιτόλη (E420), μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο
1 στείρα σύριγγα ένεσης
1 στείρα βελόνα
1 στείρος προσαρμογέας φιαλιδίου
2 επιθέματα αλκοόλης
Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

[Κείμενο που αναγράφεται στον δίσκο μέσα στο κουτί:]
Hulio
Φιαλίδιο
Σύριγγα ένεσης
Βελόνα
Προσαρμογέας φιαλιδίου
Φύλλο οδηγιών χρήσης φαρμακευτικού προϊόντος
Επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Υποδόρια χρήση

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1319/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Hulio 40 mg/0,8 ml ένεση
adalimumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg/0,8 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: γλουταμινικό μονονάτριο, σορβιτόλη (E420), μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 προγεμισμένη σύριγγα, 2 επιθέματα αλκοόλης
2 προγεμισμένες σύριγγες, 2 επιθέματα αλκοόλης
4 προγεμισμένες σύριγγες, 4 επιθέματα αλκοόλης
6 προγεμισμένες σύριγγες, 6 επιθέματα αλκοόλης
1 προγεμισμένη σύριγγα
2 προγεμισμένες σύριγγες
4 προγεμισμένες σύριγγες
6 προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Υποδόρια χρήση

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1319/001 συσκευασία της 1 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/002 συσκευασία των 2 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/003 συσκευασία των 6 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/011 συσκευασία της 1
EU/1/18/1319/012 συσκευασία των 2
EU/1/18/1319/013 συσκευασία των 4
EU/1/18/1319/014 συσκευασία των 4 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/015 συσκευασία των 6

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Hulio 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Hulio 40 mg ένεση
adalimumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,8 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: γλουταμινικό μονονάτριο, σορβιτόλη (E420), μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, 2 επιθέματα αλκοόλης
2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας, 2 επιθέματα αλκοόλης
4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας, 4 επιθέματα αλκοόλης
6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας, 6 επιθέματα αλκοόλης
1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας
4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας,
6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Υποδόρια χρήση
Για εφάπαξ χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1319/004 συσκευασία της 1 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/005 συσκευασία των 2 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/006 συσκευασία των 6 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/016 συσκευασία της 1
EU/1/18/1319/017 συσκευασία των 2
EU/1/18/1319/018 συσκευασία των 4
EU/1/18/1319/019 συσκευασία των 4 (με επιθέματα αλκοόλης)
EU/1/18/1319/020 συσκευασία των 6

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Hulio 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Hulio 40 mg ένεση
adalimumab
Υποδόρια χρήση
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,8 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Hulio 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
adalimumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χορηγείτε αυτό το φάρμακο στο παιδί σας, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για αυτό.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν ξεκινήσει να χρησιμοποιεί το παιδί σας το Hulio καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio. Φυλάσσετε αυτήν κάρτα υπενθύμισης ασθενούς πάντοτε μαζί σας ή με το παιδί σας, καθώς και για 4 μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας ένεσης του Hulio στο παιδί σας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Hulio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγήσετε στο παιδί σας το Hulio
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hulio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Hulio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Hulio και ποια είναι η χρήση του

Το Hulio περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού.

Το Hulio προορίζεται για τη θεραπεία των φλεγμονωδών νοσημάτων που περιγράφονται παρακάτω:
- Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα
- Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα
- Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας
- Παιδιατρική νόσος του Crohn
- Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η δραστική ουσία του Hulio, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό.

Το adalimumab έχει ως στόχο του μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα), η οποία εμπλέκεται στο ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα και απαντάται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις νόσους που αναφέρονται παραπάνω. Με την πρόσδεση στο TNFα, το Hulio ελαττώνει τη διαδικασία φλεγμονής σε αυτές τις νόσους.

<u>Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα</u>

Η πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων η οποία συνήθως πρωτοεμφανίζεται στην παιδική ηλικία.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών. Μπορεί αρχικά στο παιδί σας να χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως μεθοτρεξάτη. Εάν το παιδί σας δεν ανταποκριθεί αρκετά καλά στα φάρμακα αυτά, θα του/της χορηγηθεί το Hulio για την θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το Hulio πρέπει να χορηγηθεί με μεθοτρεξάτη ή μόνο του.

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων και των σημείων που οι τένοντες συνδέονται με τα οστά.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών. Μπορεί αρχικά στο παιδί σας να χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως μεθοτρεξάτη. Εάν το παιδί σας δεν ανταποκριθεί αρκετά καλά στα φάρμακα αυτά, θα του χορηγηθεί το Hulio για τη θεραπεία της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που προκαλεί ερυθρές, φολιδωτές, λεπιδώδεις πλάκες δέρματος που καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια. Η ψωρίαση κατά πλάκας μπορεί επίσης να προσβάλει τα νύχια, προκαλώντας απώλεια του νυχιού, πάχυνση και αποκόλληση από την κοίτη του νυχιού, το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο. Η ψωρίαση πιστεύεται ότι προκαλείται από ένα πρόβλημα στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή επιδερμιδικών κυττάρων.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σοβαρής χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 4 έως 17 ετών στους οποίους η τοπική θεραπεία και οι φωτοθεραπείες είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά είτε δεν ήταν κατάλληλες.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του πεπτικού συστήματος.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής νόσου του Crohn σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών.

Μπορεί αρχικά στο παιδί σας να χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν το παιδί σας δεν ανταποκριθεί αρκετά καλά στα φάρμακα αυτά, θα του/της χορηγηθεί το Hulio για να περιοριστούν τα σημεία και συμπτώματα της ασθένειας.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα είναι μια φλεγμονώδης ασθένεια που επηρεάζει ορισμένα τμήματα του οφθαλμού.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας με φλεγμονή στο πρόσθιο τμήμα του ματιού σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών.

Η φλεγμονή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της όρασης και/ή στην παρουσία εξιδρωμάτων στον οφθαλμό (μαύρες κουκκίδες ή ψιλές γραμμές που κινούνται σε όλο το πεδίο της όρασης). Το Hulio δρα μειώνοντας αυτή τη φλεγμονή.

Μπορεί αρχικά στο παιδί σας να χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν το παιδί σας δεν ανταποκριθεί αρκετά καλά στα φάρμακα αυτά, θα του/της χορηγηθεί το Hulio για να περιοριστούν τα σημεία και συμπτώματα της ασθένειας.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:
- παιδιών και εφήβων ηλικίας 2 έως 17 ετών με χρόνια μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα που έχουν φλεγμονή στο πρόσθιο τμήμα του ματιού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγήσετε στο παιδί σας το Hulio

Μην χορηγήσετε το Hulio

- Σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει ενεργό φυματίωση, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης (βλέπε «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας έχει συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή προβλήματα στα δόντια.
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει μέτριας ή σοβαρής μορφής καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας είχε ή έχει σοβαρή καρδιακή νόσο (βλέπε «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Hulio.

Αλλεργική αντίδραση

- Εάν το παιδί σας εμφανίσει αλλεργικές αντιδράσεις με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, πρήξιμο ή εξάνθημα, μην κάνετε άλλη ένεση του Hulio και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Λοιμώξεις

- Εάν το παιδί σας έχει μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης χρόνιας λοίμωξης ή λοίμωξης σε ένα μέρος του σώματος (π.χ. έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε τον γιατρό του παιδιού σας πριν ξεκινήσετε την αγωγή με το Hulio. Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας.
- Μπορεί το παιδί σας να εμφανίσει λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνει θεραπεία με Hulio. Ο κίνδυνος αυτός ενδέχεται να αυξηθεί εάν το παιδί σας έχει προβλήματα στους πνεύμονές του. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι σοβαρές και περιλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες, παράσιτα ή βακτήρια ή άλλους ασυνήθιστους μολυσματικούς μικροοργανισμούς και σηψαιμία (δηλητηρίαση του αίματος).
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας παρουσιάσει συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή προβλήματα στα δόντια. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας πει να διακόψετε το Hulio για κάποιο διάστημα.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας κατοικεί ή ταξιδεύει σε περιοχές όπου είναι πολύ συχνές οι μυκητιασικές λοιμώξεις (για παράδειγμα, ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας έχει ιστορικό υποτροπιαζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις.
- Το παιδί σας και ο γιατρός του πρέπει να δείξουν ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία λοίμωξης ενώ το παιδί σας λαμβάνει θεραπεία με Hulio. Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν το παιδί σας έχει συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετός, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή προβλήματα στα δόντια.

Φυματίωση

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν το adalimumab, ο γιατρός του παιδιού σας θα εξετάσει το παιδί σας για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσει να λαμβάνει το Hulio. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού του παιδιού σας και κατάλληλο έλεγχο (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Η διενέργεια και τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς του παιδιού σας.
- Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας είχε ποτέ φυματίωση, ή εάν ήλθε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν το παιδί σας έχει ενεργή φυματίωση, μη χρησιμοποιήσετε το Hulio.
- Φυματίωση μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ακόμη και εάν το παιδί σας έχει λάβει θεραπεία για την πρόληψη της φυματίωσης.
- Εάν συμπτώματα φυματίωσης (για παράδειγμα, βήχας που δεν υποχωρεί, απώλεια βάρους, έλλειψη ενεργητικότητας, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ιός ηπατίτιδας Β

- Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας είναι φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β, εάν έχει ενεργό λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή υποψιάζεστε ότι βρίσκεται σε κίνδυνο να μολυνθεί με τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ο γιατρός του παιδιού σας θα εξετάσει το παιδί σας για τον ιό της ηπατίτιδας Β. Το adalimumab είναι πιθανό να προκαλέσει επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε άτομα τα οποία είναι φορείς αυτού του ιού. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν το παιδί λαμβάνει και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, η επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή.

Χειρουργική ή οδοντιατρική επέμβαση

- Εάν το παιδί σας πρόκειται να υποβληθεί σε εγχείρηση ή σε επέμβαση στα δόντια ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ότι το παιδί σας λαμβάνει Hulio. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή του Hulio.

Απομυελινωτική νόσος

- Εάν το παιδί σας έχει ή εμφανίσει μια απομυελινωτική νόσο (μια ασθένεια η οποία επηρεάζει τον μονωτικό μανδύα γύρω από τα νεύρα), όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβει ή να συνεχίσει να λαμβάνει το Hulio. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας βιώνει συμπτώματα, όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια, ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος.

Εμβολιασμοί

- Ορισμένα εμβόλια περιέχουν ζωντανά αλλά εξασθενημένα βακτήρια ή ιούς που ενδέχεται να προκαλέσουν λοιμώξεις και δε θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio.
- Ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο.
- Συνιστάται, εφόσον είναι εφικτό, τα παιδιά να πραγματοποιήσουν όλους τους προγραμματισμένους εμβολιασμούς για την ηλικία τους πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με Hulio.
- Εάν το παιδί σας έλαβε Hulio ενώ ήταν έγκυος, το μωρό του παιδιού σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης τέτοιας λοίμωξης για διάστημα έως πέντε περίπου μήνες μετά την τελευταία δόση που έλαβε το παιδί σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά

με τη χρήση Hulio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης του παιδιού σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό του παιδιού σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας είχε ή έχει σοβαρή καρδιακή νόσο. Εάν το παιδί σας υποφέρει από ήπιας μορφής καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνει θεραπεία με Hulio, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό σας. Εάν το παιδί σας παρουσιάσει νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό του παιδιού σας.

Πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία ή ωχρότητα

- Σε μερικούς ασθενείς, ο οργανισμός είναι πιθανό να μην παραγάγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων του αίματος που βοηθούν τον οργανισμό να αντιμετωπίσει τις λοιμώξεις ή βοηθούν στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν το παιδί σας εμφανίσει πυρετό, ο οποίος δεν υποχωρεί, ή μώλωπες ή αιμορραγεί πολύ εύκολα ή φαίνεται πολύ χλωμό, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό του παιδιού σας. Ο γιατρός του παιδιού σας ενδέχεται να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας.

Καρκίνος

- Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών καρκίνου σε παιδιά και ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab ή άλλο TNF-ανταγωνιστή. Άτομα με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα τα οποία πάσχουν από μακροχρόνια νόσο ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος (ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα), και λευχαιμία (ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών). Αν το παιδί σας πάρει το Hulio, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας συγκεκριμένος και σοβαρός τύπος λεμφώματος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε επίσης αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη. Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας λαμβάνει αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη με Hulio.
- Επιπροσθέτως, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adalimumab. Εάν νέες δερματικές βλάβες εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν υπάρχουσες δερματικές βλάβες αλλάξουν μορφή, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας.
- Υπήρξαν περιπτώσεις καρκίνων, εκτός του λεμφώματος, σε ασθενείς με συγκεκριμένου τύπου πνευμονοπάθεια η οποία καλείται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) στους οποίους έχει χορηγηθεί άλλος TNF-ανταγωνιστής. Εάν το παιδί σας πάσχει από ΧΑΠ ή καπνίζει πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό του παιδιού σας εάν η θεραπεία με έναν TNF-ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για το παιδί σας.

Αυτοάνοσο νόσημα

- Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το adalimumab μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρηθούν συμπτώματα όπως επίμονο ανεξήγητο εξάνθημα, πυρετός, πόνος στις αρθρώσεις ή κόπωση.

Άλλα φάρμακα και Hulio

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

Το παιδί σας δε θα πρέπει να λαμβάνει Hulio με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept. Ο συνδυασμός του Hulio με anakinra ή abatacept δεν συνιστάται, λόγω πιθανού

αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων και για άλλες πιθανές φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας.

Το Hulio μπορεί να ληφθεί μαζί με μεθοτρεξάτη ή συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα παρασκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Κύηση και θηλασμός

- Το παιδί σας θα πρέπει να εξετάσει την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και να συνεχίσει την χρήση της για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση του Hulio.
- Εάν το παιδί σας είναι έγκυος, νομίζει ότι μπορεί να είναι έγκυος ή σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού της προτού χρησιμοποιήσει αυτό το φάρμακο.
- Το Hulio πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον χρειάζεται.
- Σύμφωνα με μια μελέτη για την εγκυμοσύνη, δεν υπήρχε μεγαλύτερος κίνδυνος για συγγενείς δυσπλασίες όταν η μητέρα είχε λάβει adalimumab κατά την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τις μητέρες που έπασχαν από την ίδια νόσο και οι οποίες δεν έλαβαν adalimumab.
- Το Hulio μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.
- Εάν το παιδί σας έλαβε Hulio κατά την εγκυμοσύνη της, το μωρό της μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης.
- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού της και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Hulio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της, πριν το μωρό λάβει κάποιο εμβόλιο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον εμβολιασμό, βλέπε παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Hulio μπορεί να έχει μικρή επίδραση στο παιδί σας όσον αφορά την ικανότητα οδήγησης, ποδηλασίας ή χειρισμού μηχανημάτων. Αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μπορεί να προκύψουν μετά τη λήψη του Hulio.

Το Hulio περιέχει νάτριο, σορβιτόλη και Πολυσορβικό 80

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα του Hulio περιέχει 19,1 mg σορβιτόλης. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός του παιδιού σας σάς έχει πει ότι το παιδί σας έχει δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα ή αν το παιδί σας έχει διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει τη φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας πριν δώσετε αυτό το φάρμακο στο παιδί σας.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη σύριγγα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,4 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 20 mg, η οποία ισοδυναμεί με 1,0 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hulio

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού του παιδιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες για οποιεσδήποτε από τις οδηγίες ή αν έχετε απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Ο γιατρός σας μπορεί να

συνταγογραφήσει μια άλλη περιεκτικότητα του Hulio εάν το παιδί σας χρειάζεται μια διαφορετική δόση.

Παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 έως 17 ετών με βάρος 10 kg έως κάτω από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 έως 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 έως 17 ετών με βάρος 15 kg έως κάτω από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 έως 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά ή έφηβοι με παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 4 έως 17 ετών με βάρος 15 kg έως κάτω από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι μια αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μία εβδομάδα αργότερα. Στη συνέχεια, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 4 έως 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι μια αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μία εβδομάδα αργότερα. Στη συνέχεια, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με παιδιατρική νόσο του Crohn

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg:
Το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα είναι 40 mg αρχικά (με τη μορφή δύο ενέσεων των 20 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενα από 20 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση 80 mg (με τη μορφή τεσσάρων ενέσεων των 20 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα.

Στη συνέχεια, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης στα 20 mg κάθε εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 έως 17 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο:
Το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα είναι 80 mg αρχικά (με τη μορφή τεσσάρων ενέσεων των 20 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενα από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση 160 mg (με τη μορφή οκτώ ενέσεων των 20 mg σε μία ημέρα ή τεσσάρων ενέσεων των 20 mg την ημέρα για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (με τη μορφή τεσσάρων ενέσεων των 20 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα.

Στη συνέχεια, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να αυξήσει τη δόση στα 40 mg κάθε εβδομάδα ή στα 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg:
Η συνηθισμένη δόση Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 40 mg (με τη μορφή δύο ενέσεων των 20 mg σε μία ημέρα) η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους συνιστώμενης δόσης. Το Hulio συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 έως 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνηθισμένη δόση Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 80 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης των 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το Hulio συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Hulio χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση).

Λεπτομερείς οδηγίες για το πώς να κάνετε την ένεση του Hulio παρέχονται στις Οδηγίες χρήσης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Hulio από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε στο παιδί σας την ένεση του Hulio πιο συχνά από ό,τι πρέπει, καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας και εξηγήστε του ότι στο παιδί σας δόθηκε μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Θα πρέπει να έχετε πάντα την εξωτερική συσκευασία ή το φάρμακο μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Hulio

Εάν ξεχάσετε να κάνετε στο παιδί σας μια ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση της επόμενης δόσης του Hulio αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν θα συνεχίσετε την επόμενη δόση του παιδιού σας την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.
Αν το παιδί σας σταματήσει να χρησιμοποιεί το Hulio

Η απόφαση διακοπής χρήσης του Hulio θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό του παιδιού σας. Τα συμπτώματα του παιδιού σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι από ήπιες έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν έως και σε διάστημα 4 μηνών ή περισσότερο μετά την τελευταία ένεση Hulio.

Αναζητήστε επειγόντως ιατρική φροντίδα αν το παιδί σας αναπτύξει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία αλλεργικής αντίδρασης ή καρδιακής ανεπάρκειας:
- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση,
- οίδημα προσώπου, χεριών και ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα ή δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:
- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετός, ναυτία, πληγές, προβλήματα στα δόντια, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση, αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης ή βήχας,
- συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων, όπως μυρμήγκιασμα, μούδιασμα, διπλωπία ή αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια,
- σημεία δερματικού καρκίνου, όπως εξόγκωμα ή ανοιχτό έλκος που δεν επουλώνεται,
- σημεία και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές, όπως επίμονος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Τα παραπάνω σημεία και συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab.

Πολύ συχνές (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στα 10 άτομα):
- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνονται κρυολόγημα, καταρροή, ιγμορίτιδα, φαρυγγίτιδα, πνευμονία),
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- μυοσκελετικός πόνος.

Συχνές (μπορεί να εμφανιστούν έως και σε 1 στα 10 άτομα):
- σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται σηψαιμία και γρίπη),
- εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται γαστρεντερίτιδα),
- λοιμώξεις του δέρματος (συμπεριλαμβάνονται κυτταρίτιδα και έρπης),
- λοιμώξεις του αυτιού,
- στοματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται λοιμώξεις των δοντιών και έρπης),
- λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος,
- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος,
- μυκητιασικές λοιμώξεις,
- λοιμώξεις των αρθρώσεων,
- καλοήθεις όγκοι,
- καρκίνος δέρματος,
- ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμήγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπίεση νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή ή οίδημα οφθαλμού/βλεφάρων,
- ίλιγγος (αίσθημα ζάλης ή στροβιλισμού),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- κοκκίνισμα του δέρματος,

- αιμάτωμα (συσσώρευση αίματος έξω από τα αιμοφόρα αγγεία),
- βήχας,
- άσθμα,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία, φούσκωμα, καούρα,
- οξύτητα/παλινδρόμηση οξέων,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηρότητα στα μάτια και ξηροστομία),
- μώλωπες,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- κνησμός, φλεγμονή του δέρματος (συμπεριλαμβάνεται έκζεμα),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εκδήλωση ή επιδείνωση ψωρίασης (κόκκινο, απολεπιζόμενο δέρμα),
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματουρία,
- προβλήματα στους νεφρούς,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (πρήξιμο),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων,
- καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
- ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται η φυματίωση και άλλες λοιμώξεις που προκύπτουν από μείωση της ανοσολογικής απόκρισης),
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα,
- λοιμώξεις οφθαλμού,
- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- καρκίνος,
- λέμφωμα (καρκίνος του λεμφικού συστήματος),
- μελάνωμα,
- διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσουν τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (παρουσιάζονται συνηθέστερα ως μια πάθηση που λέγεται σαρκοείδωση),
- αγγειίτιδα (φλεγμονή αιμοφόρων αγγείων),
- τρόμος (τρέμουλο),
- νευροπάθεια (βλάβη των νεύρων),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- ακανόνιστος καρδιακός παλμός,
- καρδιολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν διακοπή της αναπνοής ή πρήξιμο των αστραγάλων,
- καρδιακή προσβολή,
- ένα σάκο στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας, φλεγμονή και θρόμβωση μιας φλέβας, απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν διακοπή της αναπνοής (συμπεριλαμβάνεται φλεγμονή),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μιας αρτηρίας των πνευμόνων),
- υπερβολική συλλογή υγρού γύρω από τους πνεύμονες,
- φλεγμονή του παγκρέατος,
- δυσκολία στην κατάποση,

- πρήξιμο στο πρόσωπο (οίδημα προσώπου),
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλή,
- μη φυσιολογική μυϊκή κατάπτωση,
- συστημικός ερυθηματώδης λύκος (συμπεριλαμβάνονται φλεγμονές του δέρματος, της καρδιάς, του πνεύμονα, των αρθρώσεων και άλλων οργανικών συστημάτων),
- διαταραχές του ύπνου,
- ανικανότητα,
- φλεγμονές.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)
- λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών),
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση με καταπληξία,
- σκλήρυνση κατά πλάκας,
- νευρολογικές διαταραχές (όπως φλεγμονή του οφθαλμικού νεύρου και σύνδρομο Guillain-Barré, που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές αισθήσεις, μυρμηκίαση στους βραχίονες και στο άνω μέρος του σώματος),
- καρδιακή ανακοπή,
- πνευμονική ίνωση (ουλές στον πνεύμονα),
- διάτρηση του εντέρου (τρύπα/σχίσιμο στο έντερο),
- ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος),
- επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),
- σύνδρομο Stevens-Johnson (αρχικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, πονοκέφαλο και εξάνθημα),
- οίδημα προσώπου (πρήξιμο του προσώπου) που συνοδεύεται από αλλεργικές αντιδράσεις,
- φλεγμονώδες δερματικό εξάνθημα,
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,
- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος),
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνησμώδες ερυθρό-μωβ εξάνθημα στο δέρμα).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):
- ηπατοσπληνικό λέμφωμα εκ Τ-κυττάρων (ένα σπάνιο είδος καρκίνου του αίματος),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- σάρκωμα Kaposi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος,
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδεινούμενο δερματικό εξάνθημα με μυϊκή αδυναμία,
- αύξηση βάρους (για τους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση βάρους ήταν μικρή).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Hulio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/ /το κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εναλλακτικές συνθήκες φύλαξης:

Όταν απαιτείται (για παράδειγμα, όταν ταξιδεύετε), η κάθε προγεμισμένη σύριγγα Hulio μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) για μέγιστο χρονικό διάστημα έως 8 εβδομάδες – βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα είναι προστατευμένη από το φως. Αφού βγει από το ψυγείο με σκοπό να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, η σύριγγα **πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 8 εβδομάδων ή να απορριφθεί**, έστω και αν επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Θα πρέπει να καταγράφετε την ημερομηνία κατά την οποία η σύριγγα βγήκε για πρώτη φορά από το ψυγείο, καθώς και την ημερομηνία μετά από την οποία θα πρέπει να απορριφθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Hulio
- Η δραστική ουσία είναι η adalimumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι γλουταμινικό μονονάτριο, σορβιτόλη, μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 – «Το Hulio περιέχει νάτριο, σορβιτόλη και Πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Hulio και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Hulio 20 mg ενέσιμο διάλυμα (ένεση) σε προγεμισμένη σύριγγα διατίθεται ως στείρο διάλυμα 20 mg adalimumab διαλυμένο σε 0,4 ml διαυγούς ή ελαφρώς οπαλίζοντος, άχρωμου έως καφεκίτρινου διαλύματος.

Η προγεμισμένη σύριγγα του Hulio είναι κατασκευασμένη από πλαστική σύριγγα με πώμα και βελόνα με κάλυμμα βελόνας. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 ή 2 προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Hulio διατίθεται επίσης με τη μορφή φιαλιδίου για παιδιατρική χρήση ή προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

Παρασκευαστής

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics BelgiumBV Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics FranceS.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800777 794

Ísland
Biocon Biologics FinlandOY Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics SpainS.L**.**
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY Tel: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: Erreur ! Référence de lien hypertexte non valide.http://www.ema.europa.eu.

Οδηγίες χρήσης

Διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και στη συνέχεια ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή άλλος επαγγελματίας υγείας του παιδιού σας θα σας δείξει πώς να κάνετε την ένεση με την προγεμισμένη σύριγγα του Hulio. Αν υπάρχει κάτι που δεν καταλαβαίνετε, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας.

Μην επιτρέψετε στο παιδί σας να κάνει μόνο του την ένεση παρά μόνον όταν σιγουρευτείτε ότι έχει κατανοήσει τον τρόπο προετοιμασίας και χορήγησης της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, το παιδί σας μπορεί να κάνει μόνο του την ένεση ή να του την κάνει κάποιο άλλο άτομο, όπως για παράδειγμα, κάποιο μέλος της οικογένειας ή ένας φροντιστής.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση και περιέχει μία δόση 20 mg adalimumab.

Μην αναμιγνύετε το διάλυμα του Hulio με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Για να θυμάστε ποιες ημέρες πρέπει να πραγματοποιείται η ένεση Hulio, ενδεχομένως να σας βοηθήσει να κρατάτε σημειώσεις σε ένα ημερολόγιο.

Πριν ξεκινήσετε

Βρείτε ένα ήσυχο μέρος με καλό φωτισμό, καθαρή και επίπεδη επιφάνεια εργασίας και συγκεντρώστε όλα τα υλικά που θα χρειαστείτε για να κάνετε στον εαυτό σας ή να λάβετε την ένεση.

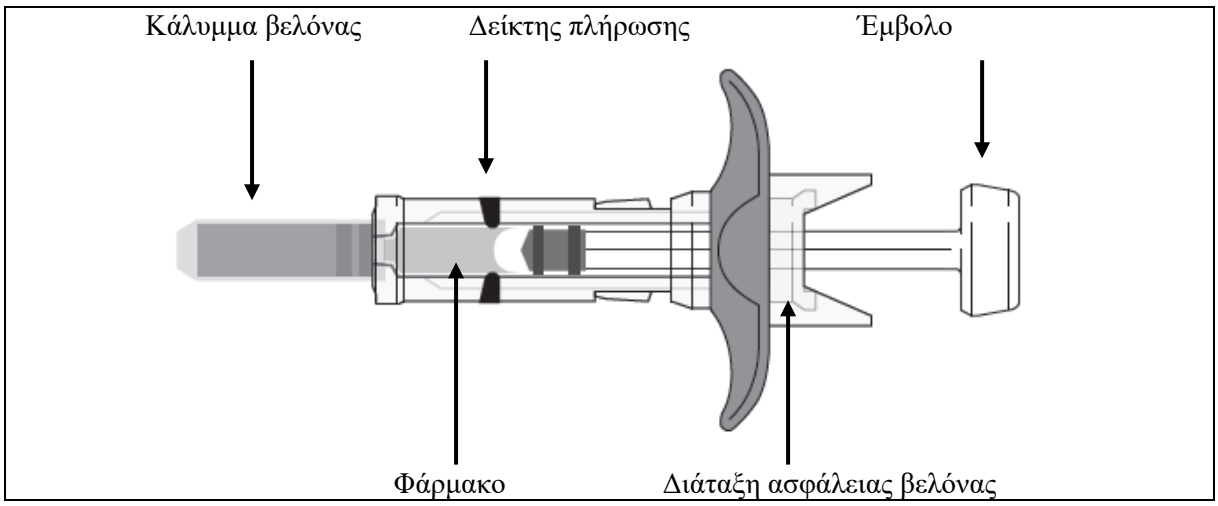
Τα υλικά που θα χρειαστείτε:
- 1 προγεμισμένη σύριγγα
- 1 επίθεμα αλκοόλης (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)
- 1 δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)
- 1 επίθεμα γάζας ή κομμάτι βαμβάκι (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)

Εάν δεν έχετε όλα τα υλικά που χρειάζεστε, ζητήστε τα από τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Προετοιμασία της προγεμισμένης σύριγγας

Οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να φυλάσσονται στο ψυγείο (μεταξύ 2°C και 8°C).
- Βγάλτε μία μόνο προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την ώρα που σκοπεύετε να τη χρησιμοποιήσετε για να επιτρέψετε στο περιεχόμενο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιείτε άλλες πηγές θερμότητας, όπως φούρνο μικροκυμάτων ή ζεστό νερό για να θερμάνετε τη σύριγγα.
  - ΜΗΝ ξαναβάλετε τη σύριγγα στο ψυγείο αφού φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που είναι τυπωμένη πάνω στη σύριγγα.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα αν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.

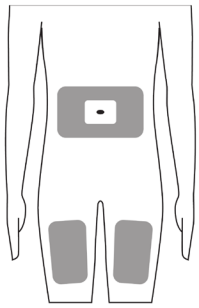
- Ελέγξτε τη σύριγγα για να βεβαιωθείτε ότι το φάρμακο βρίσκεται στον Δείκτη πλήρωσης ή κοντά σε αυτόν (μπορεί να χρειαστεί να ανακινήσετε ελαφρώς τη σύριγγα για να δείτε το υγρό), και ότι το υγρό είναι διαυγές, άχρωμο και δεν έχει σωματίδια.
    - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα αν το φάρμακο δεν βρίσκεται κοντά στον Δείκτη πλήρωσης.
    - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα αν το υγρό είναι θολό, έχει αποχρωματιστεί ή περιέχει σωματίδια.



Βήματα πραγματοποίησης της ένεσης

Ακολουθείτε προσεκτικά τα παρακάτω βήματα κάθε φορά που κάνετε ένεση με την προγεμισμένη σύριγγα του Hulio:

Βήμα 1 - Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης



Κοιλιά ή μηροί

Η προγεμισμένη σύριγγα του Hulio προορίζεται για υποδόρια έγχυση. Η ένεση θα πρέπει να χορηγείται στον μηρό ή στην κοιλιά.

Θα πρέπει να εναλλάσσετε το σημείο της ένεσης κάθε φορά, επιλέγοντας ένα σημείο σε απόσταση τουλάχιστον 3 cm από το προηγούμενο σημείο που χρησιμοποιήθηκε.

Αν πραγματοποιείτε την ένεση στην κοιλιά, επιλέξτε ένα σημείο σε απόσταση τουλάχιστον 5 cm από τον ομφαλό.

- ΜΗΝ κάνετε την ένεση σε δέρμα που είναι κόκκινο, σκληρό, μωλωπισμένο ή ευαίσθητο στην αφή.
- ΜΗΝ κάνετε την ένεση σε ουλές ή ραγάδες.
- Αν το παιδί σας έχει ψωρίαση, ΜΗΝ κάνετε την ένεση σε υπερυψωμένες, παχιές, κόκκινες ή φολιδωτές περιοχές του δέρματος ή σε βλάβες.
- ΜΗΝ κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα. Ανασηκώστε τυχόν ρούχα που μπορεί να εμποδίζουν το σημείο της ένεσης.

Βήμα 2 - Πλύνετε τα χέρια σας

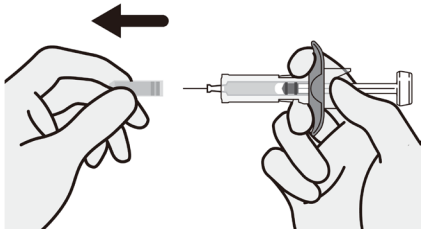
Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Βήμα 3 - Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

Σκουπίστε με ένα επίθεμα αλκοόλης το δέρμα στο σημείο ένεσης που επιλέξατε.

- Περιμένετε να στεγνώσει μόνο του, μην το φυσάτε.
- ΜΗΝ αγγίξετε ξανά αυτή την περιοχή πριν κάνετε την ένεση.

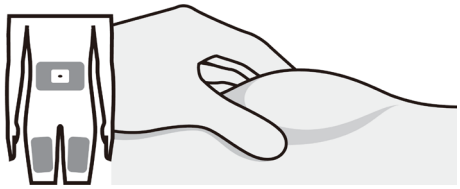
Βήμα 4 - Βγάλτε το κάλυμμα από τη βελόνα



Τραβήξτε το κάλυμμα της βελόνας από τη σύριγγα με μια ευθεία κίνηση. Μερικές σταγόνες υγρού μπορεί να διαφύγουν από τη βελόνα. Αυτό είναι φυσιολογικό. Είναι επίσης φυσιολογικό να δείτε φυσαλίδες αέρα.

- ΜΗΝ αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας παρά μόνο όταν θα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.
- ΜΗΝ στρίβετε και μην λυγίζετε το κάλυμμα της βελόνας ενώ το αφαιρείτε, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα.
- ΜΗΝ αγγίξετε και μην τραβήξετε το έμβολο προς τα πίσω σε καμία περίπτωση.
- ΜΗΝ επανατοποθετήσετε το κάλυμμα, μην αγγίξετε τη βελόνα με τα δάχτυλά σας και μην αφήσετε τη βελόνα να ακουμπήσει οτιδήποτε.
- ΜΗΝ αφαιρέσετε τυχόν φυσαλίδες αέρα.
- ΜΗΝ χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα αν πέσει μετά την αφαίρεση του καλύμματος.

Βήμα 5 - Πιέστε και κρατήστε το σημείο της ένεσης



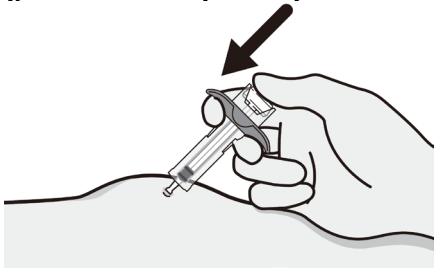
Πιέστε απαλά το δέρμα στο σημείο της ένεσης για να υπερυψωθεί μια περιοχή και κρατήστε σταθερά την περιοχή αυτή.

Βήμα 6 - Εισαγάγετε τη βελόνα στο σημείο της ένεσης

Υπό γωνία 45° προς το σημείο της ένεσης, χρησιμοποιήστε μια γρήγορη, κοφτή κίνηση για να εισαγάγετε τη βελόνα στο σημείο.

Προσέξτε ώστε να εισαγάγετε τη βελόνα με τρόπο ώστε να μην τρυπήσετε τα δάχτυλα με τα οποία κρατάτε το δέρμα στο σημείο της ένεσης.

Βήμα 7 - Κάντε την ένεση του Hulio



Αφού η βελόνα εισαχθεί εντελώς, αφήστε το δέρμα που κρατάτε.

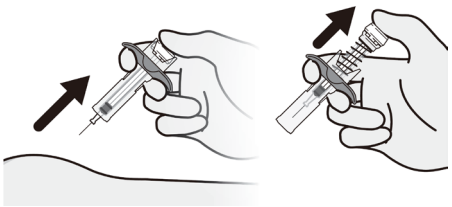
Πιέστε αργά το έμβολο τέρμα κάτω μέχρι **<u>να εγχυθεί όλο το φάρμακο</u>** και να αδειάσει η σύριγγα.

- Αν το έμβολο δεν πιεστεί μέχρι τέρμα, η διάταξη ασφάλειας δεν θα ενεργοποιηθεί μετά για να καλύψει τη βελόνα.
- ΜΗΝ κουνάτε, μη στρίβετε και μην περιστρέφετε τη σύριγγα κατά τη διάρκεια της ένεσης.

Βήμα 8 - Τέλος της ένεσης, αφαίρεση της σύριγγας

Τραβήξτε τη σύριγγα από το σημείο της ένεσης υπό την ίδια γωνία με την οποία την εισαγάγατε και απομακρύνετε τον αντίχειρά σας από το έμβολο.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαθέτει διάταξη ασφάλειας, η οποία θα ανασύρει και θα καλύψει τη βελόνα αφού αφήσετε το έμβολο. Αν η βελόνα δεν ανασυρθεί, τοποθετήστε προσεκτικά τη



χρησιμοποιημένη σύριγγα σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων για την αποφυγή τραυματισμών.

Μετά την ένεση, αν υπάρξει ελαφριά αιμορραγία από το σημείο της ένεσης, πιέστε ελαφρά ένα επίθεμα γάζας ή ένα κομμάτι βαμβάκι στο δέρμα για μερικά δευτερόλεπτα - ΜΗΝ τρίβετε το σημείο της ένεσης. Αν χρειάζεται, καλύψτε το σημείο της ένεσης με επίδεσμο.

Βήμα 9 - Απορρίψτε τη σύριγγα και το κάλυμμα

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα και το κάλυμμα σε ένα εγκεκριμένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Ζητήστε από το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας οδηγίες για τη σωστή απόρριψη ενός γεμάτου δοχείου απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

- ΜΗΝ επαναχρησιμοποιείτε τη σύριγγα.
- ΜΗΝ επανατοποθετήσετε το κάλυμμα στη σύριγγα.
- ΜΗΝ πετάτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων στον κάδο με τα οικιακά απορρίμματα.
- ΜΗΝ ανακυκλώνετε το χρησιμοποιημένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.
- Να φυλάσσετε πάντοτε το δοχείο αιχμηρών αντικειμένων σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Hulio 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα
adalimumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να δίνετε στο παιδί σας αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για αυτό.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς, η οποία περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που θα πρέπει να γνωρίζετε πριν από τη χορήγηση του Hulio στο παιδί σας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio. Να έχετε εσείς/το παιδί σας αυτήν την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς πάντα μαζί σας έως και για 4 μήνες μετά την τελευταία ένεση Hulio στο παιδί σας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Hulio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Hulio στο παιδί σας
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hulio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Hulio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Hulio και ποια είναι η χρήση του

Το Hulio περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό σύστημα (σύστημα άμυνας) του οργανισμού σας.

Το Hulio προορίζεται για τη θεραπεία των παρακάτω φλεγμονωδών νόσων:

- πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα σε παιδιά ηλικίας 2–17 ετών,
- αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα σε παιδιά ηλικίας 6–17 ετών,
- νόσος του Crohn σε παιδιά ηλικίας 6–17 ετών,
- ψωρίαση κατά πλάκας σε παιδιά ηλικίας 4–17 ετών,
- διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σε παιδιά ηλικίας 12–17 ετών,
- ελκώδης κολίτιδα σε παιδιά ηλικίας 6–17 ετών,
- χρόνια μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα σε παιδιά ηλικίας 2–17 ετών που προσβάλλει το εμπρόσθιο τμήμα του οφθαλμού.

Η δραστική ουσία του Hulio, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό.
Το adalimumab έχει ως στόχο του μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα) η οποία εμπλέκεται στο ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα και απαντάται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις νόσους που αναφέρονται παραπάνω. Με την πρόσδεση στο TNFα, το Hulio ελαττώνει τη διαδικασία φλεγμονής σε αυτές τις νόσους.

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και η αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα είναι φλεγμονώδεις νόσοι των αρθρώσεων που συνήθως εμφανίζονται αρχικά στην παιδική ηλικία.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 17 ετών και της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών. Μπορεί αρχικά στο παιδί σας να χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη. Εάν το παιδί σας δεν ανταποκριθεί αρκετά καλά στα φάρμακα αυτά, θα του/της χορηγηθεί το Hulio για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος των εντέρων.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Crohn σε παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Στο παιδί σας μπορεί να χορηγηθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν τα φάρμακα αυτά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα χορηγηθεί στο παιδί σας το Hulio ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου του Crohn.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που προκαλεί ερυθρές, φολιδωτές, λεπιδώδεις πλάκες δέρματος που καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια. Η ψωρίαση κατά πλάκας μπορεί επίσης να προσβάλει τα νύχια, προκαλώντας απώλεια του νυχιού, πάχυνση και αποκόλληση από την κοίτη του νυχιού, το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο. Η ψωρίαση πιστεύεται ότι προκαλείται από ένα πρόβλημα στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή επιδερμιδικών κυττάρων.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 4 έως 17 ετών, στους οποίους τα φάρμακα που εφαρμόζονται στο δέρμα και η φωτοθεραπεία με UV ακτινοβολία είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά ή δεν ήταν κατάλληλα.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ονομάζεται και ανάστροφη ακμή) είναι μια χρόνια και συχνά επώδυνη φλεγμονώδης δερματοπάθεια. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ευαίσθητα οζίδια (εξογκώματα) και αποστήματα (δοθιήνες) που μπορεί να εκκρίνουν πύον. Εμφανίζεται συχνότερα σε συγκεκριμένες περιοχές του δέρματος, όπως κάτω από το στήθος, στις μασχάλες, στο εσωτερικό των μηρών, στη βουβωνική χώρα και τους γλουτούς. Στις προσβεβλημένες περιοχές μπορεί επίσης να εμφανιστούν ουλές.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών. Το Hulio μπορεί να μειώσει τον αριθμό των οζιδίων και των αποστημάτων, καθώς και τον πόνο που συνδέεται συχνά με τη νόσο. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν τα φάρμακα αυτά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα χορηγηθεί στους ασθενείς το Hulio.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του παχέος εντέρου. Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ελκώδους κολίτιδας σε παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Αρχικά, μπορεί να χορηγηθούν άλλα φάρμακα στο παιδί σας. Εάν το παιδί σας δεν ανταποκριθεί αρκετά καλά στα φάρμακα αυτά, θα του/της χορηγηθεί το Hulio για να περιοριστούν τα σημεία και συμπτώματα της νόσου.

Χρόνια μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα που επηρεάζει το εμπρόσθιο τμήμα του οφθαλμού

Η μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα είναι μία φλεγμονώδης ασθένεια που επηρεάζει ορισμένα τμήματα του οφθαλμού. Η φλεγμονή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της όρασης και/ή στην παρουσία εξιδρωμάτων στον οφθαλμό (μαύρες κουκίδες ή ψιλές γραμμές που κινούνται σε όλο το πεδίο της όρασης). Το Hulio δρα μειώνοντας αυτή τη φλεγμονή.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 17 ετών με φλεγμονή στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Hulio στο παιδί σας

Μην χορηγήσετε το Hulio

– Σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
– Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης του παιδιού σας, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης (βλ. «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας έχει συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα.
Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει μέτριας ή σοβαρής μορφής καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας είχε ή έχει σοβαρή καρδιακή νόσο (βλ. «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Hulio.

Αλλεργική αντίδραση

Εάν το παιδί σας έχει αλλεργικές αντιδράσεις με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, συριγμό, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα, μην χορηγήσετε άλλη ένεση Hulio και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό του παιδιού σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Λοιμώξεις

- Εάν το παιδί σας έχει μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης χρόνιας λοίμωξης ή λοίμωξης σε ένα μέρος του σώματος (π.χ. έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε τον γιατρό του παιδιού σας πριν ξεκινήσετε την αγωγή με το Hulio. Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας.
- Το παιδί σας μπορεί να εμφανίσει λοιμώξεις ευκολότερα ενόσω λαμβάνει θεραπεία με Hulio. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν το παιδί σας έχει προβλήματα στους πνεύμονές του. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι σοβαρές και περιλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες, παράσιτα ή βακτήρια ή άλλους ασυνήθιστους μολυσματικούς μικροοργανισμούς και σηψαιμία (βακτηριαιμία). Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παρουσιάσει συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να συστήσει την προσωρινή διακοπή του Hulio.

Φυματίωση (ΤΒ)

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν το adalimumab, ο γιατρός του παιδιού σας θα εξετάσει το παιδί σας για τυχόν σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν ξεκινήσει τη θεραπεία με Hulio. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη

ιατρική εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού του παιδιού σας και προληπτικών εξετάσεων (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Η διενέργεια και τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων θα πρέπει να καταγράφονται στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς του παιδιού σας. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας εάν είχε ποτέ φυματίωση ή εάν έχει έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Φυματίωση μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμη και εάν το παιδί σας έχει λάβει προληπτική θεραπεία για φυματίωση. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, χαμηλός πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό του παιδιού σας.

Ταξιδιωτική/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν κατοικείτε ή ταξιδεύετε σε περιοχές όπου οι μυκητιασικές λοιμώξεις όπως η ιστοπλάσμωση, η κοκκιδιοειδομυκητίαση ή η βλαστομυκητίαση είναι συχνές.
- Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιαζουσών λοιμώξεων ή άλλες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις.

Ιός ηπατίτιδας Β

- Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας είναι φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), εάν έχει ενεργό λοίμωξη HBV ή υποψιάζεστε ότι ενδεχομένως διατρέχει κίνδυνο να μολυνθεί από τον HBV. Ο γιατρός του παιδιού σας θα εξετάσει παιδί σας για HBV. Το adalimumab μπορεί να ενεργοποιήσει εκ νέου μια λοίμωξη HBV σε ανθρώπους που είναι φορείς αυτού του ιού. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν το παιδί σας λαμβάνει και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης HBV μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Χειρουργική επέμβαση ή οδοντιατρική επέμβαση

- Εάν το παιδί σας πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική ή οδοντιατρική επέμβαση, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ότι το παιδί σας λαμβάνει το Hulio. Ο γιατρός μπορεί να συστήσει την προσωρινή διακοπή του Hulio.

Απομυελινωτική νόσος

- Εάν το παιδί σας πάσχει από απομυελινωτική νόσο ή αναπτύξει απομυελινωτική νόσο (νόσο που προσβάλλει το μονωτικό στρώμα γύρω από τα νεύρα), όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβει ή να συνεχίσει να λαμβάνει το Hulio. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παρουσιάζει συμπτώματα όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος.

Εμβολιασμοί

- Ορισμένα εμβόλια περιέχουν ζωντανά αλλά εξασθενημένα βακτήρια ή ιούς που ενδέχεται να προκαλέσουν λοιμώξεις και δε θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio.
- Ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο.
- Συνιστάται, εφόσον είναι εφικτό, τα παιδιά να πραγματοποιήσουν όλους τους προγραμματισμένους εμβολιασμούς για την ηλικία τους πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με Hulio.
- Εάν το παιδί σας έλαβε Hulio ενώ ήταν έγκυος, το μωρό του παιδιού σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης τέτοιας λοίμωξης για διάστημα έως πέντε περίπου μήνες μετά την τελευταία δόση που έλαβε το παιδί σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Hulio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης του παιδιού σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό του παιδιού σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας είχε στο παρελθόν ή έχει σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν το παιδί σας υποφέρει από ήπιας μορφής καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνει θεραπεία με Hulio, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό. Εάν το παιδί σας παρουσιάσει νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο των ποδιών) πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό του παιδιού σας.

Πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία ή ωχρότητα

- Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να μην καταφέρει να παράγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων αίματος που βοηθούν το παιδί σας στην καταπολέμηση των λοιμώξεων ή στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν το παιδί σας εμφανίσει πυρετό ο οποίος δεν υποχωρεί, ή μώλωπες ή αιμορραγεί πολύ εύκολα ή φαίνεται πολύ ωχρό, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό του παιδιού σας. Ο γιατρός του παιδιού σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Καρκίνος

- Πολύ σπάνια έχουν υπάρξει περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών καρκίνου σε παιδιά και ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab ή άλλους αποκλειστές του TNFα. Τα άτομα με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα τα οποία πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να διατρέχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος (ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα) και λευχαιμίας (μια μορφή καρκίνου που επηρεάζει τα κύτταρα αίματος και τον μυελό των οστών). Αν το παιδί σας λαμβάνει το Hulio, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας ειδικός και σοβαρός τύπος λεμφώματος, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adalimumab. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη. Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας λαμβάνει αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη μαζί με Hulio.
- Επιπροσθέτως, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adalimumab. Εάν εμφανιστούν νέες περιοχές με δερματική αλλοίωση κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν τα υπάρχοντα σημάδια ή οι προβληματικές περιοχές αλλάξουν εμφάνιση, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας.
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρκίνων, πέραν του λεμφώματος, σε ασθενείς με έναν συγκεκριμένο τύπο πνευμονοπάθειας που ονομάζεται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), στους οποίους έχει χορηγηθεί άλλος αποκλειστής του TNFα. Εάν το παιδί σας πάσχει από ΧΑΠ ή καπνίζει πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό του παιδιού σας εάν η θεραπεία με έναν αποκλειστή του TNFα είναι κατάλληλη για το παιδί σας.

Αυτοάνοσο νόσημα

- Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το adalimumab μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρηθούν συμπτώματα όπως επίμονο ανεξήγητο εξάνθημα, πυρετός, πόνος στις αρθρώσεις ή κόπωση.

Άλλα φάρμακα και Hulio

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

Το παιδί σας δεν πρέπει να λαμβάνει το Hulio με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept. Ο συνδυασμός του Hulio με το anakinra ή το abatacept δεν συνιστάται, λόγω πιθανού αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων και άλλων πιθανών φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. Εάν έχετε ερωτήσεις, απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας.

Το Hulio μπορεί να ληφθεί μαζί με μεθοτρεξάτη ή συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Κύηση και θηλασμός

- Το παιδί σας θα πρέπει να εξετάσει την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και να συνεχίσει την χρήση της για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία της θεραπεία με Hulio.
- Εάν το παιδί σας είναι έγκυος, νομίζει ότι μπορεί να είναι έγκυος ή σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού της προτού χρησιμοποιήσει αυτό το φάρμακο.
- Το Hulio πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον χρειάζεται.
- Σύμφωνα με μια μελέτη για την εγκυμοσύνη, δεν υπήρχε μεγαλύτερος κίνδυνος για συγγενείς δυσπλασίες όταν η μητέρα είχε λάβει adalimumab κατά την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τις μητέρες που έπασχαν από την ίδια νόσο και οι οποίες δεν έλαβαν adalimumab.
- Το Hulio μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.
- Εάν το παιδί σας έλαβε Hulio κατά την εγκυμοσύνη της, το μωρό της μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης.
- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού του παιδιού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Hulio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της, πριν το μωρό λάβει κάποιο εμβόλιο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον εμβολιασμό βλέπε «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Hulio μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα του παιδιού σας για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμό μηχανημάτων. Μπορεί να προκύψουν αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μετά τη λήψη του Hulio.

Το Hulio περιέχει νάτριο, σορβιτόλη και Πολυσορβικό 80

Κάθε φιαλίδιο του Hulio περιέχει επίσης 38,2 mg σορβιτόλης. Η σορβιτόλη είναι μια πηγή φρουκτόζης. Εάν ο γιατρός του παιδιού σας, σας έχει πει ότι το παιδί σας έχει δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα ή εάν το παιδί σας έχει διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει τη φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας πριν χορηγήσετε στο παιδί σας αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,8 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 40 mg, το οποίο ισοδυναμεί με 1,0 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hulio

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού του παιδιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με οποιαδήποτε οδηγία ή εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια άλλη περιεκτικότητα του Hulio, εάν το παιδί σας χρειάζεται διαφορετική δόση.

Παιδιά και έφηβοι με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως και 17 ετών με βάρος από 10 kg έως λιγότερο από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως λιγότερο από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με νόσο του Crohn

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg:
Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 40 mg, ακολουθούμενο από 20 mg ύστερα από δύο εβδομάδες. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg ύστερα από δύο εβδομάδες.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως και 17 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο:
Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενο από 40 mg ύστερα από δύο εβδομάδες. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερεις ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις 40 mg την ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) ύστερα από δύο εβδομάδες.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά ή έφηβοι με ψωρίαση κατά πλάκας

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως λιγότερο από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι μια αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μία εβδομάδα αργότερα. Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι μια αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μία εβδομάδα αργότερα. Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Έφηβοι με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (από 12 έως 17 ετών, με βάρος τουλάχιστον 30 kg)

Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, τότε ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να την αυξήσει σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Συνιστάται το παιδί σας να χρησιμοποιεί καθημερινά αντισηπτικό σαπούνι στις προσβεβλημένες περιοχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio.

Παιδιά και έφηβοι με ελκώδη κολίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg
Η συνήθης δόση του Hulio είναι 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) αρχικά, ακολουθούμενη από 40 mg (ως μία ένεση των 40 mg) δύο εβδομάδες αργότερα. Στη συνέχεια, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα θα πρέπει να συνεχίζουν τη δόση που τους έχει συνταγογραφηθεί.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο
Η συνήθης δόση Hulio είναι 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες) αρχικά, ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα), δύο εβδομάδες αργότερα. Στη συνέχεια, η συνήθης δόση είναι 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα θα πρέπει να συνεχίζουν τη δόση που τους έχει συνταγογραφηθεί.

Παιδιά και έφηβοι με χρόνια μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg:
Η συνήθης δόση του Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 40 mg, η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους συνιστώμενης δόσης.

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνήθης δόση του Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης.

Για τους ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί μια πλήρης δόση 40 mg του Hulio, μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 40 mg και μια προγεμισμένη σύριγγα 40 mg είναι επίσης διαθέσιμες από τον φαρμακοποιό σας.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Hulio χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση).

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση μιας ένεσης Hulio παρέχονται στις Οδηγίες χρήσης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Hulio από την κανονική

Εάν κατά λάθος χορηγήσετε ενέσεις Hulio στο παιδί σας συχνότερα από ό,τι θα έπρεπε, καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας και εξηγήστε του ότι το παιδί σας έλαβε μεγαλύτερη δόση από αυτήν που απαιτείται. Θα πρέπει να έχετε πάντα μαζί σας το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου, ακόμη και αν είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Hulio

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε μια ένεση στο παιδί σας, θα πρέπει να χορηγήσετε με ένεση την επόμενη δόση Hulio αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια, χορηγήστε στο παιδί σας την επόμενη δόση, όπως θα κάνατε την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματιστεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει μια δόση.

Εάν το παιδί σας σταματήσει να χρησιμοποιεί το Hulio

Η απόφαση για διακοπή χρήσης του Hulio θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό του παιδιού σας. Τα συμπτώματα του παιδιού σας μπορεί να επανέλθουν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Όμως, κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν επείγουσα ιατρική θεραπεία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν έως και 4 μήνες ή περισσότερο μετά από την τελευταία ένεση Hulio.

Ζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν το παιδί σας παρουσιάσει οποιαδήποτε από τα παρακάτω σημεία αλλεργικής αντίδρασης ή καρδιακής ανεπάρκειας:
- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση
- οίδημα προσώπου, χεριών ή ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα ή δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια
- ωχρότητα, ζάλη, επίμονος πυρετός, πολύ εύκολος μωλωπισμός ή αιμορραγία.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:
- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετός, ναυτία, πληγές, προβλήματα στα δόντια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης ή βήχας,
- συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων, όπως μυρμήγκιασμα, μούδιασμα, διπλωπία ή αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- σημεία καρκίνου του δέρματος, όπως ένα εξόγκωμα ή μια ανοικτή πληγή που δεν επουλώνεται,
- σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά αιματολογικών διαταραχών, όπως επίμονος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Τα παραπάνω σημεία και συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων του κρυολογήματος, της καταρροής, της ιγμορίτιδας, της φαρυγγίτιδας, της πνευμονίας),
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος,
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στα οστά και τους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
- σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται σηψαιμία και γρίπη),
- εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται γαστρεντερίτιδα),
- λοιμώξεις του δέρματος (συμπεριλαμβάνονται κυτταρίτιδα και έρπης),
- λοιμώξεις του αυτιού,
- στοματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται λοιμώξεις των δοντιών και έρπης),
- λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος,
- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος,
- μυκητιασικές λοιμώξεις,
- λοιμώξεις των αρθρώσεων,
- καλοήθεις όγκοι,
- καρκίνος δέρματος,
- ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της εποχικής αλλεργίας),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμήγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπίεση νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή ή οίδημα των οφθαλμών/βλεφάρων,
- ίλιγγος (αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- ερυθρίαση δέρματος,
- αιμάτωμα (συσσώρευση αίματος έξω από τα αιμοφόρα αγγεία),
- βήχας,
- άσθμα,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία, φούσκωμα, καούρα,
- οξύτητα/παλινδρόμηση οξέων,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηροφθαλμία και ξηροστομία),
- μώλωπες,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- φαγούρα, φλεγμονή του δέρματος (συμπεριλαμβανομένου εκζέματος),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εμφάνιση ή επιδείνωση ψωρίασης (κόκκινο δέρμα που ξεφλουδίζει),
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματουρία,
- προβλήματα στα νεφρά,
- αργή επούλωση των πληγών,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (πρήξιμο),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων,
- καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
- ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται η φυματίωση και άλλες λοιμώξεις που προκύπτουν από μείωση της ανοσολογικής απόκρισης),
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα,
- λοιμώξεις οφθαλμού,

- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- μελάνωμα,
- λέμφωμα (καρκίνος του λεμφικού συστήματος),
- διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσουν τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (παρουσιάζονται συνηθέστερα ως μια πάθηση που ονομάζεται σαρκοείδωση),
- αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων),
- τρόμος (τρέμουλο),
- νευροπάθεια (νευρική βλάβη),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- ακανόνιστος καρδιακός παλμός,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν λαχάνιασμα (συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μιας αρτηρίας του πνεύμονα),
- υπερβολική συγκέντρωση υγρού γύρω από τον πνεύμονα,
- φλεγμονή του παγκρέατος,
- δυσκολία στην κατάποση,
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλές,
- μη φυσιολογική μυϊκή κατάπτωση,
- συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (συμπεριλαμβανομένων φλεγμονών του δέρματος, της καρδιάς, του πνεύμονα, των αρθρώσεων και άλλων οργανικών συστημάτων),
- διαταραχές του ύπνου,
- ανικανότητα,
- φλεγμονές.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):
- λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών),
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση με καταπληξία,
- σκλήρυνση κατά πλάκας,
- νευρολογικές διαταραχές (όπως φλεγμονή του οπτικού νεύρου και σύνδρομο Guillain-Barré, μια πάθηση που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές αισθήσεις, μυρμήγκιασμα στους βραχίονες και στο άνω μέρος του σώματος),
- καρδιακή ανακοπή,
- πνευμονική ίνωση (ουλές στον πνεύμονα),
- διάτρηση του εντέρου (τρύπα/σχίσιμο στο έντερο),
- ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος),
- επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),
- σύνδρομο Stevens-Johnson,
- οίδημα προσώπου (πρήξιμο του προσώπου) που συνοδεύεται από αλλεργικές αντιδράσεις,
- φλεγμονώδες δερματικό εξάνθημα,
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,
- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος),
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνησμώδες ερυθρό-μωβ εξάνθημα στο δέρμα).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):
- ηπατοσπληνικό λέμφωμα Τ κυττάρων (ένας σπάνιος καρκίνος του αίματος),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- σάρκωμα Kaposi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος,

- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδεινούμενο δερματικό εξάνθημα με μυϊκή αδυναμία,
- αύξηση βάρους (για τους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση βάρους ήταν μικρή).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Hulio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Hulio

– Η δραστική ουσία είναι το adalimumab.
– Τα άλλα συστατικά είναι γλουταμινικό μονονάτριο, σορβιτόλη, μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 – «Το Hulio περιέχει νάτριο, σορβιτόλη και Πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Hulio και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα (ένεση) σε φιαλίδια παρέχεται ως στείρο διάλυμα 40 mg adalimumab διαλυμένο σε 0,8 ml διαυγούς ή ελαφρώς οπαλίζοντος, άχρωμου έως ωχρού φαιοκίτρινου διαλύματος.

Το φιαλίδιο του Hulio είναι ένα γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα. Το Hulio παρέχεται σε συσκευασίες που περιέχουν 2 κουτιά. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο, 1 στείρα σύριγγα ένεσης, 1 στείρα βελόνα, 1 στείρο προσαρμογέα φιαλιδίου και 2 επιθέματα αλκοόλης.

Το Hulio διατίθεται επίσης ως προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

Παρασκευαστής

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics BelgiumBV Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics FranceS.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800777 794

Ísland
Biocon Biologics FinlandOY Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics SpainS.L**.**

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY

Tel: 0080008250910

Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY Tel:
0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

Οδηγίες χρήσης

Διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος του παιδιού σας ή κάποιος άλλος επαγγελματίας της υγείας θα σας δείξει πώς να προετοιμάζετε την ένεση και να τη χορηγείτε στο παιδί σας. Θα σας πει επίσης ποια είναι η συνταγογραφηθείσα ποσότητα (όγκος).

Μην επιχειρήσετε να χορηγήσετε μια ένεση στο παιδί σας μέχρι να είστε σίγουροι ότι έχετε κατανοήσει πώς θα το κάνετε. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, μπορείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση ή να σας την κάνει κάποιο άλλο άτομο, όπως για παράδειγμα κάποιο μέλος της οικογένειάς σας ή κάποιος φροντιστής.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μία δόση adalimumab 40 mg.

Μην αναμιγνύετε άλλα φάρμακα στην ίδια σύριγγα ή στο φιαλίδιο με το διάλυμα Hulio.

Για να θυμάστε ποιες ημέρες πρέπει να πραγματοποιείται η ένεση Hulio, ενδεχομένως να σας βοηθήσει να κρατάτε σημειώσεις σε ένα ημερολόγιο.

Πριν ξεκινήσετε

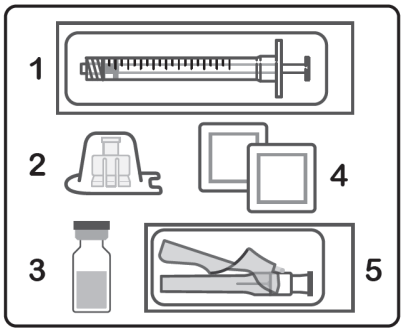
Βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε την ποσότητα που έχει συνταγογραφηθεί. Εάν δεν το γνωρίζετε αυτό, ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ ΕΔΩ και ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας.

Βρείτε ένα ήσυχο μέρος με καλό φωτισμό, καθαρή και επίπεδη επιφάνεια εργασίας και συγκεντρώστε όλα τα υλικά που χρειάζεστε για να κάνετε την ένεση.

Τα υλικά που θα χρειαστείτε:
- 1 κουτί φιαλιδίου Hulio για παιδιατρική χρήση
- 1 δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (δεν συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)
- 1 επίθεμα γάζας ή κομμάτι βαμβάκι (δεν συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)

Εάν δεν έχετε όλα τα υλικά που χρειάζεστε, ζητήστε τα από τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Προετοιμασία της ένεσης Hulio



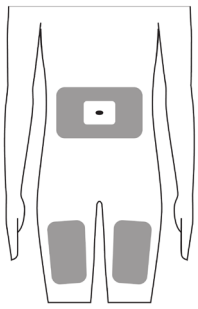
Κάθε κουτί ενός φιαλιδίου Hulio περιέχει:
- 1 σύριγγα (1)
- 1 προσαρμογέα φιαλιδίου (2)
- 1 φιαλίδιο διαλύματος Hulio (3)
- 2 επιθέματα αλκοόλης (4)
- 1 βελόνα (5)

Οι συσκευασίες Hulio θα πρέπει να φυλάσσονται στο ψυγείο (σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C) μέχρι να χρειαστεί να χρησιμοποιηθούν.
- Βγάλτε ένα μεμονωμένο κουτί φιαλιδίου από το ψυγείο τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το χρησιμοποιήσετε έτσι ώστε τα περιεχόμενα να μπορέσουν να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου. Αν υπάρχει και δεύτερο κουτί στη συσκευασία Hulio για μια μελλοντική ένεση, τοποθετήστε το πίσω στο ψυγείο αμέσως.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιείτε άλλες πηγές θερμότητας, όπως φούρνο μικροκυμάτων ή ζεστό νερό για να ζεστάνετε το φιαλίδιο.
  - ΜΗΝ επανατοποθετείτε το φιαλίδιο στο ψυγείο αφού περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το φιαλίδιο εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα στο φιαλίδιο είναι διαυγές, άχρωμο και ότι δεν περιέχει σωματίδια.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.

Βήματα ένεσης

Ακολουθείτε προσεκτικά τα παρακάτω βήματα κάθε φορά που πραγματοποιείτε ένεση Hulio:

Βήμα 1 – Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης



Κοιλιά ή μηροί

Το Hulio προορίζεται για χορήγηση με υποδόρια ένεση. Η ένεση θα πρέπει να χορηγείται στον μηρό ή στην κοιλιά.

Θα πρέπει να εναλλάσσετε τη θέση της ένεσης κάθε φορά, επιλέγοντας ένα σημείο σε απόσταση τουλάχιστον 3 cm από την προηγούμενη θέση ένεσης.

Εάν πραγματοποιείτε την ένεση στην κοιλιά, επιλέξτε ένα σημείο που βρίσκεται σε απόσταση τουλάχιστον 5 cm από τον αφαλό.

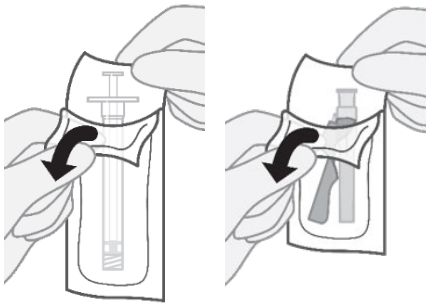
- ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση σε δέρμα που παρουσιάζει ερυθρότητα, σκληρότητα, μώλωπα ή ευαισθησία.
- ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση σε περιοχές με ουλές ή ραγάδες.
- Εάν το παιδί σας έχει ψωρίαση, ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση σε περιοχές που παρουσιάζουν εξέλκωση, πάχυνση, ερυθρότητα ή λεπιδώδεις πλάκες δέρματος ή βλάβες.
- ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση πάνω από τα ρούχα. Ανασηκώστε τυχόν ρούχα που μπορεί να καλύπτουν τη θέση της ένεσης.

Βήμα 2 – Πλύνετε τα χέρια σας

Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Προετοιμασία της δόσης του Hulio για την ένεση

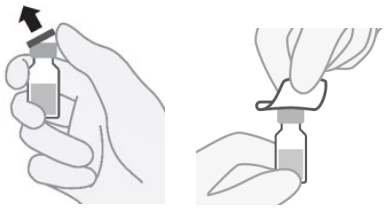
Βήμα 3 – Ανοίξτε μερικώς τη συσκευασία της σύριγγας και της βελόνας



Τραβήξτε και αφαιρέστε μερικώς το κάλυμμα της συσκευασίας της σύριγγας από το άκρο που βρίσκεται πιο κοντά στο λευκό έμβολο. Αφαιρέστε το διαφανές πλαστικό τόσο ώστε να φαίνεται το λευκό έμβολο, αλλά ΜΗΝ βγάλετε τη σύριγγα από τη συσκευασία.

Τραβήξτε και αφαιρέστε μερικώς το κάλυμμα της συσκευασίας της βελόνας από το άκρο που βρίσκεται πιο κοντά στο κίτρινο συνδετικό της σύριγγας. Αφαιρέστε το διαφανές πλαστικό τόσο ώστε να φαίνεται το κίτρινο συνδετικό, αλλά ΜΗΝ βγάλετε τη βελόνα από τη συσκευασία.

Βήμα 4 – Αφαιρέστε το κάλυμμα και σκουπίστε το πώμα του φιαλιδίου

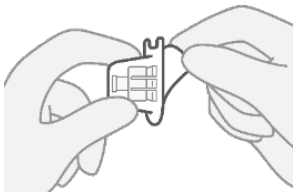


Σπρώξτε προς τα πάνω το λευκό πλαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου ώστε να φανεί το πώμα του φιαλιδίου.

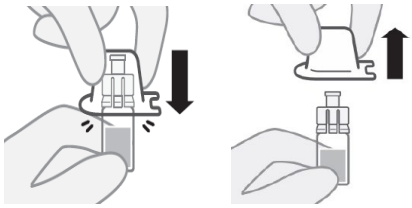
Χρησιμοποιήστε ένα από τα επιθέματα αλκοόλης για να σκουπίσετε το πώμα και στη συνέχεια τοποθετήστε το φιαλίδιο σε μια επίπεδη επιφάνεια.

- ΜΗΝ αγγίξετε το πώμα αφού το σκουπίσετε με το επίθεμα αλκοόλης.

Βήμα 5 – Τοποθετήστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου στο φιαλίδιο



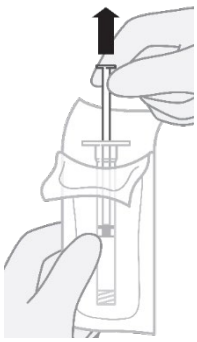
Αφαιρέστε το κάλυμμα της συσκευασίας του προσαρμογέα του φιαλιδίου, αλλά ΜΗΝ βγάλετε τον προσαρμογέα από τη συσκευασία.



Έχοντας τον προσαρμογέα του φιαλιδίου στη διαφανή συσκευασία, τοποθετήστε τον στο πώμα του φιαλιδίου σπρώχνοντας τον προσαρμογέα πάνω στο φιαλίδιο μέχρι να κουμπώσει στη θέση του.

Όταν σιγουρευτείτε ότι ο προσαρμογέας είναι προσαρτημένος στο φιαλίδιο, βγάλτε τον από τη συσκευασία του. Τοποθετήστε προσεκτικά το προσαρτημένο φιαλίδιο και τον προσαρμογέα σε μια επίπεδη επιφάνεια εργασίας. Προσέξτε να μην πέσει.

Βήμα 6 – Τραβήξτε το έμβολο για να προετοιμάσετε μια δόση + 0,1 ml



Κρατήστε τη συσκευασία της σύριγγας και τραβήξτε ΑΡΓΑ προς τα έξω το λευκό έμβολο κατά 0,1 ml πάνω από τη συνταγογραφηθείσα δόση (για παράδειγμα, αν η συνταγογραφηθείσα δόση είναι 0,5 ml, τραβήξτε το λευκό έμβολο έως τα 0,6 ml).
ΜΗΝ τραβάτε το λευκό έμβολο τελείως εκτός σύριγγας.

- Εάν το λευκό έμβολο τραβηχτεί εκτός της σύριγγας, απορρίψτε τη σύριγγα και επικοινωνήστε με τον αντιπρόσωπο που σας προμήθευσε το Hulio για αντικατάσταση. ΜΗΝ επιχειρήσετε να επανεισάγετε το λευκό έμβολο.

Βήμα 7 – Τοποθετήστε τη σύριγγα στον προσαρμογέα φιαλιδίου και πιέστε το έμβολο

Κρατήστε τη σύριγγα από τη βαθμονομημένη περιοχή και βγάλτε την από τη συσκευασία της.

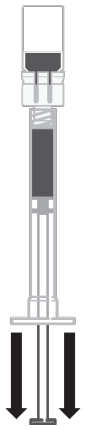
- ΜΗΝ κρατάτε τη σύριγγα από το λευκό έμβολο.

Εισαγάγετε το άκρο της σύριγγας στον προσαρμογέα φιαλιδίου και περιστρέψτε δεξιόστροφα έως ότου τοποθετηθεί με ασφάλεια στη θέση της.

- ΜΗΝ σφίγγετε δυνατά.

Πιέστε το έμβολο μέχρι το τέρμα. Το βήμα αυτό είναι σημαντικό για να πάρετε τη σωστή δόση.

Βήμα 8 – Τραβήξτε το έμβολο για να αντλήσετε δόση + 0,1 ml

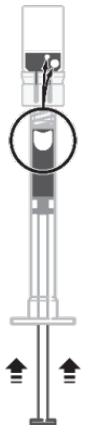


Κρατήστε το έμβολο πιεσμένο προς τα κάτω και αναποδογυρίστε τη συνδεδεμένη σύριγγα και το φιαλίδιο.

Τραβήξτε ΑΡΓΑ το έμβολο για να αντλήσετε το διάλυμα Hulio στη σύριγγα. Τραβήξτε το έμβολο κατά 0,1 ml πάνω από τη συνταγογραφηθείσα δόση (για παράδειγμα, αν η συνταγογραφηθείσα δόση είναι 0,5 ml, τραβήξτε το λευκό έμβολο έως τα 0,6 ml).

Θα ρυθμίσετε τον όγκο της χορηγούμενης δόσης αργότερα.

Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα, πιέστε το έμβολο μέχρι το τέρμα της διαδρομής για να προωθήσετε το διάλυμα πίσω στο φιαλίδιο.

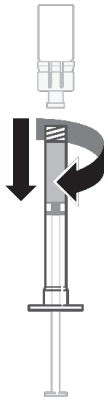


Επαναλάβετε αυτό το βήμα για να αντλήσετε το διάλυμα πίσω στη σύριγγα ξανά, τραβώντας ΑΡΓΑ το έμβολο.

Εάν παρατηρήσετε και πάλι φυσαλίδες αέρα στο διάλυμα, μπορείτε να επαναλάβετε αυτό το βήμα μέχρι 3 φορές.

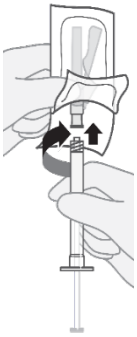
- ΜΗΝ κρατάτε τη σύριγγα από το έμβολο.
- ΜΗΝ ανακινείτε τη σύριγγα.
- Εάν το λευκό έμβολο τραβηχτεί εκτός της σύριγγας, απορρίψτε τη σύριγγα και επικοινωνήστε με τον αντιπρόσωπο που σας προμήθευσε το Hulio για αντικατάσταση. ΜΗΝ επιχειρήσετε να επανεισάγετε το λευκό έμβολο.

Βήμα 9 – Αποσυνδέστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου και προσαρτήστε τη βελόνα



Αφαιρέστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου περιστρέφοντάς τον μέχρι να αποσυνδεθεί από τη σύριγγα.

- ΜΗΝ αγγίζετε το επάνω μέρος της σύριγγας.
- ΜΗΝ κρατάτε τη σύριγγα από το λευκό έμβολο.

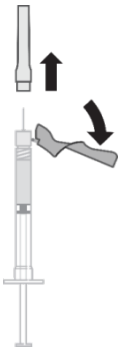


Τοποθετήστε τη βελόνα στη σύριγγα εισαγάγοντας το άκρο της σύριγγας στο κίτρινο συνδετικό σύριγγας επάνω στη βελόνα. Περιστρέψτε τη σύριγγα μέχρι η βελόνα να ασφαλίσει στη θέση της.

- Μόλις η σύριγγα συνδεθεί με ασφάλεια με τη βελόνα, αφαιρέστε τη διαφανή συσκευασία της βελόνας.

<u>Προετοιμασία της δόσης</u>

Βήμα 10 – Γυρίστε προς τα κάτω το ροζ κάλυμμα της βελόνας και αφαιρέστε το καπάκι της βελόνας



Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα να δείχνει προς τα επάνω. Γυρίστε το ροζ κάλυμμα της βελόνας και αφαιρέστε το καπάκι της βελόνας τραβώντας το ίσια προς τα πάνω. ΜΗΝ περιστρέφετε το καπάκι της βελόνας.

- ΜΗΝ αγγίζετε τη βελόνα.
- ΜΗΝ επανατοποθετείτε το καπάκι της βελόνας στη βελόνα μετά την αφαίρεσή του.

Βήμα 11 – Ελέγξτε και ορίστε τη συνταγογραφηθείσα δόση

Κρατήστε τη σύριγγα στο ύψος του ματιού με τη βελόνα προς τα πάνω, ώστε να δείτε καθαρά την ποσότητα διαλύματος.
Ελέγξτε ξανά τη συνταγή του γιατρού για να επαληθεύσετε τη σωστή συνταγογραφηθείσα ποσότητα.
Πιέστε απαλά το έμβολο προς τα μέσα μέχρι η σύριγγα να περιέχει τη συνταγογραφηθείσα ποσότητα. Μπορεί να διαφύγει περίσσεια διαλύματος από τη βελόνα ενώ πιέζετε το έμβολο προς τα μέσα. Προσέξτε μην πεταχτεί διάλυμα στο μάτι σας.
Τοποθετήστε απαλά τη σύριγγα σε καθαρή επιφάνεια εργασίας.

- ΜΗΝ σκουπίζετε τη βελόνα ή τη σύριγγα.

Χορήγηση ένεσης Hulio

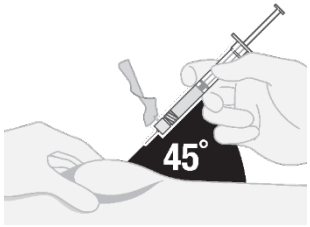
Βήμα 12 – Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

Σκουπίστε το δέρμα στο επιλεγμένο σημείο της ένεσης με ένα νέο επίθεμα αλκοόλης.

- Περιμένετε μέχρι να στεγνώσει το δέρμα από μόνο του. Μην το φυσήξετε για να στεγνώσει.
- ΜΗΝ αγγίξετε ξανά την περιοχή πριν χορηγήσετε την ένεση.

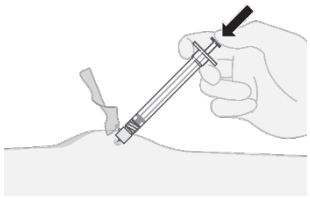
Βήμα 13 – Συμπιέστε το δέρμα στο σημείο της ένεσης

Συμπιέστε απαλά την καθαρισμένη περιοχή του δέρματος και κρατήστε σταθερά.



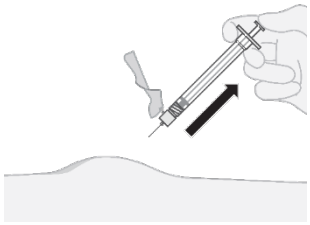
Κρατώντας τη σύριγγα σε γωνία 45° προς το σημείο της ένεσης, με μια γρήγορη, σύντομη κίνηση πιέστε ολόκληρη τη βελόνα μέσα στο δέρμα.

Βήμα 14 – Πιέστε το έμβολο για να χορηγήσετε την ένεση διαλύματος



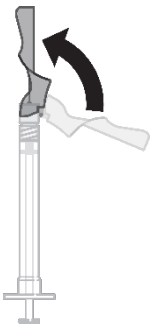
Ελευθερώστε το συμπιεσμένο δέρμα.
Πιέστε το λευκό έμβολο για να χορηγήσετε την ένεση διαλύματος Hulio μέχρι να αδειάσει η σύριγγα.

Βήμα 15 – Ολοκλήρωση της ένεσης, αφαιρέστε τη σύριγγα, τοποθετήστε το κάλυμμα βελόνας



Όταν η σύριγγα είναι πλέον άδεια, αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα από το δέρμα.
Μετά την ένεση, εάν παρατηρήσετε ελαφριά αιμορραγία από το σημείο της ένεσης, τοποθετήστε και πιέστε ελαφρά μια γάζα ή ένα κομμάτι βαμβάκι πάνω στο σημείο για μερικά δευτερόλεπτα.

- ΜΗΝ τρίψετε το σημείο της ένεσης.



Γυρίστε απαλά το ροζ κάλυμμα της βελόνας προς το μέρος της βελόνας και κουμπώστε το στη θέση του. Αφήστε τη σύριγγα με την καλυμμένη βελόνα επάνω στην επιφάνεια εργασίας.

- ΜΗΝ επανατοποθετείτε το διαφανές κάλυμμα της βελόνας πίσω στη βελόνα.

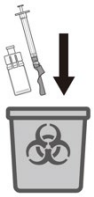
Απόρριψη υλικών

Βήμα 16 – Απορρίψτε τη σύριγγα και τη βελόνα

Κάθε φιαλίδιο, σύριγγα, προσαρμογέας φιαλιδίου και βελόνα προορίζονται για μία μόνο χρήση. Αυτά τα υλικά δεν πρέπει ΠΟΤΕ να επαναχρησιμοποιούνται.

Τοποθετήστε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα, τη βελόνα, το φιαλίδιο και τον προσαρμογέα φιαλιδίου σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων μετά τη χρήση.

- ΜΗΝ πετάτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων στα οικιακά απορρίμματα.
- ΜΗΝ ανακυκλώνετε τα χρησιμοποιημένα δοχεία απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.
- Φυλάσσετε πάντα αυτό το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σε θέση που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Πετάξτε όλα τα υπόλοιπα χρησιμοποιημένα αντικείμενα και τις άδειες συσκευασίες στα καθημερινά οικιακά απορρίμματα.



Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
adalimumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.
– Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
– Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς, η οποία περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε το Hulio, καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hulio. Να έχετε αυτήν κάρτα υπενθύμισης ασθενούς πάντα μαζί σας έως και για 4 μήνες μετά την τελευταία ένεση Hulio.
– Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
– Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
– Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Hulio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Hulio
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hulio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Hulio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Hulio και ποια είναι η χρήση του

Το Hulio περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό σύστημα (σύστημα άμυνας) του οργανισμού σας.

Το Hulio προορίζεται για τη θεραπεία των παρακάτω φλεγμονωδών νόσων:
– ρευματοειδής αρθρίτιδα,
– πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα,
– αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα,
– αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα,
– αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
– ψωριασική αρθρίτιδα,
– ψωρίαση,
– διαπυητική ιδρωταδενίτιδα,
– νόσος του Crohn,
– ελκώδης κολίτιδα,
– μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα σε ενήλικες και παιδιά.

Η δραστική ουσία του Hulio, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό.
Το adalimumab έχει ως στόχο του μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα), η οποία εμπλέκεται στο ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα και απαντάται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις νόσους που αναφέρονται παραπάνω. Με την πρόσδεση στο TNFα, το Hulio ελαττώνει τη διαδικασία φλεγμονής σε αυτές τις νόσους.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στους ενήλικες. Εάν υποφέρετε από μετρίως έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα σας χορηγηθεί το Hulio για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Hulio μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και προοδευτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Hulio έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει τις βλάβες στον χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Συνήθως το Hulio χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης δεν ενδείκνυται, τότε το Hulio μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και η αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα είναι φλεγμονώδεις νόσοι των αρθρώσεων που συνήθως εμφανίζονται αρχικά στην παιδική ηλικία.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 17 ετών και της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών. Μπορεί να λάβετε πρώτα άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη. Εάν τα φάρμακα αυτά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα σας χορηγηθεί το Hulio για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας είναι φλεγμονώδεις νόσοι της σπονδυλικής στήλης.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας στους ενήλικες. Εάν πάσχετε από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, θα σας χορηγηθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν τα φάρμακα αυτά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα σας χορηγηθεί το Hulio ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας στους ενήλικες. Το Hulio έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει τις βλάβες στον χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες και παιδιά

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που προκαλεί ερυθρές, φολιδωτές, λεπιδώδεις πλάκες δέρματος που καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια. Η ψωρίαση κατά πλάκας μπορεί επίσης να προσβάλει τα νύχια, προκαλώντας απώλεια του νυχιού, πάχυνση και αποκόλληση

από την κοίτη του νυχιού, το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο. Η ψωρίαση πιστεύεται ότι προκαλείται από ένα πρόβλημα στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή επιδερμιδικών κυττάρων.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας στους ενήλικες. Το Hulio χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 4 έως 17 ετών, στους οποίους τα φάρμακα που εφαρμόζονται στο δέρμα και η φωτοθεραπεία με UV ακτινοβολία είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά ή δεν ήταν κατάλληλα.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σε ενήλικες και εφήβους

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ονομάζεται και ανάστροφη ακμή) είναι μια χρόνια και συχνά επώδυνη φλεγμονώδης δερματοπάθεια. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ευαίσθητα οζίδια (εξογκώματα) και αποστήματα (δοθιήνες) που μπορεί να εκκρίνουν πύον. Εμφανίζεται συχνότερα σε συγκεκριμένες περιοχές του δέρματος, όπως κάτω από το στήθος, στις μασχάλες, στο εσωτερικό των μηρών, στη βουβωνική χώρα και τους γλουτούς. Στις προσβεβλημένες περιοχές μπορεί επίσης να εμφανιστούν ουλές.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σε ενήλικες και εφήβους από την ηλικία των 12 ετών. Το Hulio μπορεί να μειώσει τον αριθμό των οζιδίων και των αποστημάτων, καθώς και τον πόνο που συνδέεται συχνά με τη νόσο. Μπορεί αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν τα φάρμακα αυτά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα σας χορηγηθεί το Hulio.

Νόσος του Crohn σε ενήλικες και παιδιά

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος των εντέρων.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Crohn σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Εάν πάσχετε από νόσο του Crohn θα σας δοθεί αρχικά άλλη φαρμακευτική αγωγή. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτή τη φαρμακευτική αγωγή, θα σας δοθεί Hulio για να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου του Crohn.

Ελκώδης κολίτιδα σε ενήλικες και παιδιά

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του παχέος εντέρου.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Αν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα σας δοθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν τα φάρμακα αυτά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα σας δοθεί το Hulio για να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα σε ενήλικες και παιδιά

Η μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα είναι μία φλεγμονώδης ασθένεια που επηρεάζει ορισμένα τμήματα του οφθαλμού. Η φλεγμονή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της όρασης και/ή στην παρουσία εξιδρωμάτων στον οφθαλμό (μαύρες κουκίδες ή ψιλές γραμμές που κινούνται σε όλο το πεδίο της όρασης). Το Hulio δρα μειώνοντας αυτή τη φλεγμονή.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:
– ενηλίκων με μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το οπίσθιο μέρος του οφθαλμού.
– παιδιών και εφήβων ηλικίας 2 έως 17 ετών με χρόνια μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα και φλεγμονή στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Hulio

Μην χρησιμοποιήσετε το Hulio

– Σε περίπτωση αλλεργίας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
– Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης (βλ. «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα.
– Σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή νόσο (βλέπε «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Hulio.

Αλλεργική αντίδραση

Εάν εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, συριγμό, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα, μην χορηγήσετε άλλη ένεση Hulio και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Λοιμώξεις

- Εάν έχετε μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης χρόνιας λοίμωξης ή λοίμωξης σε ένα μέρος του σώματος (π.χ. έλκος κνήμης), συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε την αγωγή με το Hulio. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενόσω λαμβάνετε τη θεραπεία με Hulio. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν η πνευμονική λειτουργία σας είναι μειωμένη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι σοβαρές και περιλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες, παράσιτα ή βακτήρια ή άλλους ασυνήθιστους μολυσματικούς μικροοργανισμούς και σηψαιμία (βακτηριαιμία). Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την προσωρινή διακοπή του Hulio.

Φυματίωση (ΤΒ)

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Hulio. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού σας και προληπτικών εξετάσεων (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Η διενέργεια και τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων θα πρέπει να καταγράφονται στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς σας. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθατε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Φυματίωση μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμη και εάν έχετε λάβει προληπτική θεραπεία για φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, χαμηλός πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ταξιδιωτική/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κατοικείτε ή ταξιδεύετε σε περιοχές όπου οι μυκητιασικές λοιμώξεις όπως η ιστοπλάσμωση, η κοκκιδιοειδομυκητίαση ή η βλαστομυκητίαση είναι συχνές.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιαζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις.

Ιός ηπατίτιδας Β

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), εάν έχετε ενεργό λοίμωξη HBV ή υποψιάζεστε ότι ενδεχομένως διατρέχετε κίνδυνο να μολυνθείτε από τον HBV. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για HBV. Το adalimumab μπορεί να ενεργοποιήσει εκ νέου μια λοίμωξη HBV σε ανθρώπους που είναι φορείς αυτού του ιού. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης HBV μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Ηλικία άνω των 65 ετών

- Εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών μπορεί να είστε πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις ενόσω λαμβάνετε το Hulio. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να δείξετε ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία λοίμωξης ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Hulio. Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως είναι ο πυρετός, τραύματα, αίσθημα κόπωσης ή προβλήματα στα δόντια.

Χειρουργική επέμβαση ή οδοντιατρική επέμβαση

- Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική ή οδοντιατρική επέμβαση ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Hulio. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την προσωρινή διακοπή του Hulio.

Απομυελινωτική νόσος

- Εάν πάσχετε από απομυελινωτική νόσο ή αναπτύξετε απομυελινωτική νόσο (νόσο που προσβάλλει το μονωτικό στρώμα γύρω από τα νεύρα), όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε ή να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Hulio. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος.

Εμβολιασμοί

- Ορισμένα εμβόλια περιέχουν ζωντανά αλλά εξασθενημένα βακτήρια ή ιούς που ενδέχεται να προκαλέσουν λοιμώξεις και δε θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio.
- Ρωτήστε τον γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο.
- Συνιστάται, εφόσον είναι εφικτό, τα παιδιά να πραγματοποιήσουν όλους τους προγραμματισμένους εμβολιασμούς για την ηλικία τους πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με Hulio.
- Εάν λάβατε Hulio ενώ ήσασταν έγκυος, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης τέτοιας λοίμωξης για διάστημα έως πέντε περίπου μήνες μετά την τελευταία δόση που λάβατε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Hulio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν υποφέρετε από ήπιας μορφής καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνετε

θεραπεία με Hulio, η καρδιακή σας ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία ή ωχρότητα

- Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να μην καταφέρει να παράγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων αίματος που βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων ή στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε πυρετό ο οποίος δεν υποχωρεί, ή μώλωπα ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή φαίνεστε πολύ χλωμοί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Καρκίνος

- Πολύ σπάνια έχουν υπάρξει περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών καρκίνου σε παιδιά και ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab ή άλλους αποκλειστές του TNFα. Τα άτομα με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα τα οποία πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να διατρέχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος (ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα) και λευχαιμίας (μια μορφή καρκίνου που επηρεάζει τα κύτταρα αίματος και τον μυελό των οστών). Αν λαμβάνετε το Hulio, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας ειδικός και σοβαρός τύπος λεμφώματος, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adalimumab. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη μαζί με Hulio.
- Επιπροσθέτως, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adalimumab. Εάν εμφανιστούν νέες περιοχές με δερματική αλλοίωση κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν τα υπάρχοντα σημάδια ή οι προβληματικές περιοχές αλλάξουν εμφάνιση, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρκίνων, πέραν του λεμφώματος, σε ασθενείς με έναν συγκεκριμένο τύπο πνευμονοπάθειας που ονομάζεται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), στους οποίους έχει χορηγηθεί άλλος αποκλειστής του TNFα. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν αποκλειστή του TNFα είναι κατάλληλη για εσάς.

Αυτοάνοσο νόσημα

- Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το adalimumab μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρηθούν συμπτώματα όπως επίμονο ανεξήγητο εξάνθημα, πυρετός, πόνος στις αρθρώσεις ή κόπωση.

Παιδιά και έφηβοι

- Μην χορηγείτε το Hulio σε παιδιά με πολυαρθρική νεανική αρθρίτιδα και χρόνια μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα, ηλικίας κάτω των 2 ετών.
- Μην χορηγείτε το Hulio σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα και νόσο του Crohn, ηλικίας κάτω των 6 ετών.
- Μην χορηγείτε το Hulio σε παιδιά με ψωρίαση κατά πλάκας, ηλικίας κάτω των 4 ετών.
- Μην χορηγείτε το Hulio σε παιδιά με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, ηλικίας κάτω των 12 ετών.
- Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα 40 mg, εάν συνιστώνται δόσεις διαφορετικές από 40 mg.

Άλλα φάρμακα και Hulio

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Δεν πρέπει να λαμβάνετε το Hulio με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept. Ο συνδυασμός του Hulio με το anakinra ή το abatacept δεν συνιστάται, λόγω πιθανού αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων και άλλων πιθανών φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Το Hulio μπορεί να ληφθεί μαζί με μεθοτρεξάτη ή συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Κύηση και θηλασμός

- Θα πρέπει να εξετάζετε την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για τη πρόληψη της εγκυμοσύνης και να συνεχίσετε την χρήση για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση του Hulio.
- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.
- Το Hulio πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον χρειάζεται.
- Σύμφωνα με μια μελέτη για την εγκυμοσύνη, δεν υπήρχε μεγαλύτερος κίνδυνος για συγγενείς δυσπλασίες όταν η μητέρα είχε λάβει adalimumab κατά την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τις μητέρες που έπασχαν από την ίδια νόσο και οι οποίες δεν έλαβαν adalimumab.
- Το Hulio μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.
- Εάν λαμβάνετε Hulio κατά την εγκυμοσύνη σας, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης.
- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Hulio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, πριν το μωρό σας λάβει κάποιο εμβόλιο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον εμβολιασμό βλέπε «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Hulio μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμό μηχανημάτων. Μπορεί να προκύψουν αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μετά τη λήψη του Hulio.

Το Hulio περιέχει νάτριο, σορβιτόλη και Πολυσορβικό 80

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα Hulio περιέχει 38,2 mg σορβιτόλης. Η σορβιτόλη είναι μια πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς (ή το παιδί σας) έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει τη φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς (ή το παιδί σας) πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη σύριγγα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,8 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 40 mg, η οποία ισοδυναμεί με 1,0 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hulio

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια άλλη περιεκτικότητα του Hulio, εάν χρειάζεστε διαφορετική δόση.

Ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες με αυτές τις παθήσεις είναι 40 mg adalimumab, χορηγούμενα κάθε δύο εβδομάδες ως εφάπαξ δόση.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνεχίζεται παράλληλα με τη χρήση Hulio. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης δεν ενδείκνυται, τότε το Hulio μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δεν λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Hulio, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως και 17 ετών με βάρος από 10 kg έως λιγότερο από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως λιγότερο από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με ψωρίαση

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες με ψωρίαση είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Hulio για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή σε 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά ή έφηβοι με ψωρίαση κατά πλάκας

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως λιγότερο από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι μια αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μία εβδομάδα αργότερα. Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι μια αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μία εβδομάδα αργότερα. Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα είναι μια αρχική δόση 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις 40 mg ημερησίως για δύο διαδοχικές ημέρες), ακολουθούμενη από μια δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα. Μετά από δύο επιπλέον εβδομάδες, συνεχίστε με μια δόση 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Συνιστάται η καθημερινή χρήση αντισηπτικού σαπουνιού στις προσβεβλημένες περιοχές.

Έφηβοι με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα από 12 έως 17 ετών, με βάρος τουλάχιστον 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δυο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, τότε ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να την αυξήσει σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Συνιστάται το παιδί σας να χρησιμοποιεί καθημερινά αντισηπτικό σαπούνι στις προσβεβλημένες περιοχές.

Ενήλικες με νόσο του Crohn

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη νόσο του Crohn είναι 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) αρχικά, ακολουθούμενο από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις 40 mg την ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) ύστερα από δύο εβδομάδες και ακολούθως 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή σε 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά ή έφηβοι με νόσο του Crohn

Παιδιά ή έφηβοι από 6 έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg:
Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 40 mg, ακολουθούμενο από 20 mg ύστερα από δύο εβδομάδες. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg ύστερα από δύο εβδομάδες.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως και 17 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο:
Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα είναι 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) αρχικά, ακολουθούμενο από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις 40 mg την ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) ύστερα από δύο εβδομάδες.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή σε 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι ασθενείς που χρειάζονται δόση μικρότερη από 40 mg, θα πρέπει να χρησιμοποιούν το Hulio 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ή τη μορφή φιαλιδίου 40 mg.

Ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα

Η συνήθης δόση Hulio για ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα είναι 160 mg αρχικά (ως τέσσερις ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα ή δύο ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) ύστερα από δύο εβδομάδες και στη συνέχεια 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή σε 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με ελκώδη κολίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg
Η συνήθης δόση του Hulio είναι 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) αρχικά, ακολουθούμενη από 40 mg (ως μία ένεση των 40 mg) δύο εβδομάδες αργότερα. Στη συνέχεια, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα πρέπει να συνεχίζουν τη δόση που τους έχει συνταγογραφηθεί.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο
Η συνήθης δόση Hulio είναι 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες) αρχικά, ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα), δύο εβδομάδες αργότερα. Στη συνέχεια, η συνήθης δόση είναι 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα πρέπει να συνεχίζουν τη δόση που τους έχει συνταγογραφηθεί.

Ενήλικες με μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα που επηρεάζει το οπίσθιο μέρος του οφθαλμού

Η συνήθης δόση για ενήλικες με μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα είναι μία αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις σε μία μέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Hulio για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας.

Στη μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα, τα κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συνεχίζονται ενόσω χρησιμοποιείτε το Hulio. Το Hulio μπορεί επίσης να χορηγηθεί μόνο του.

Παιδιά και έφηβοι με χρόνια μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg:
Η συνήθης δόση του Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 40 mg, η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους συνιστώμενης δόσης.

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνήθης δόση του Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 80 mg, η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους συνιστώμενης δόσης.

Για τους ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί δόση μικρότερη από 40 mg, θα πρέπει να χρησιμοποιείται Hulio 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ή ενέσιμο διάλυμα Hulio 40 mg/0,8 ml σε φιαλίδιο (διατίθεται από τον φαρμακοποιό σας).

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Hulio χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση).

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση μιας ένεσης Hulio παρέχονται στις Οδηγίες χρήσης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Hulio από την κανονική

Εάν κατά λάθος χορηγήσετε ενέσεις Hulio συχνότερα από ό,τι θα έπρεπε, καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και εξηγήστε του ότι έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση από αυτήν που απαιτείται. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Hulio

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε μια ένεση στον εαυτό σας, θα πρέπει να χορηγήσετε με ένεση την επόμενη δόση Hulio αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν θα συνεχίσετε την επόμενη δόση την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Hulio

Η απόφαση να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Hulio θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας. Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Όμως, κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν επείγουσα ιατρική θεραπεία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν έως και 4 μήνες ή περισσότερο μετά από την τελευταία ένεση Hulio.

Ζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω σημεία αλλεργικής αντίδρασης ή καρδιακής ανεπάρκειας:
- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση,
- οίδημα προσώπου, χεριών ή ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα ή δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια,
- ωχρότητα, ζάλη, επίμονος πυρετός, πολύ εύκολος μωλωπισμός ή αιμορραγία.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:
- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετός, ναυτία, πληγές, προβλήματα στα δόντια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης ή βήχας,
- συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων, όπως μυρμήγκιασμα, μούδιασμα, διπλωπία ή αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- σημεία καρκίνου του δέρματος, όπως ένα εξόγκωμα ή μια ανοικτή πληγή που δεν επουλώνεται,
- σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά αιματολογικών διαταραχών, όπως επίμονος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Τα παραπάνω σημεία και συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων του κρυολογήματος, της καταρροής, της ιγμορίτιδας, της φαρυγγίτιδας, της πνευμονίας),
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος,
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στα οστά και τους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
- σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται σηψαιμία και γρίπη),
- εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται γαστρεντερίτιδα),
- λοιμώξεις του δέρματος (συμπεριλαμβάνονται κυτταρίτιδα και έρπης),
- λοιμώξεις του αυτιού,
- στοματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται λοιμώξεις των δοντιών και έρπης),
- λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος,
- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος,
- μυκητιασικές λοιμώξεις,
- λοιμώξεις των αρθρώσεων,
- καλοήθεις όγκοι,
- καρκίνος δέρματος,
- ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της εποχικής αλλεργίας),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμήγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπίεση νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή ή οίδημα των οφθαλμών/βλεφάρων,
- ίλιγγος (αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- ερυθρίαση δέρματος,
- αιμάτωμα (συσσώρευση αίματος έξω από τα αιμοφόρα αγγεία),
- βήχας,
- άσθμα,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία, φούσκωμα, καούρα,
- οξύτητα/παλινδρόμηση οξέων,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηροφθαλμία και ξηροστομία),
- μώλωπες,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- φαγούρα, φλεγμονή του δέρματος (συμπεριλαμβανομένου εκζέματος),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εμφάνιση ή επιδείνωση ψωρίασης (κόκκινο δέρμα που ξεφλουδίζει),
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματουρία,

- προβλήματα στα νεφρά,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (πρήξιμο),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων,
- αργή επούλωση των πληγών.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
- ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται η φυματίωση και άλλες λοιμώξεις που προκύπτουν από μείωση της ανοσολογικής απόκρισης),
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα,
- λοιμώξεις οφθαλμού,
- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- μελάνωμα,
- λέμφωμα (καρκίνος του λεμφικού συστήματος),
- διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσουν τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (παρουσιάζονται συνηθέστερα ως μια πάθηση που ονομάζεται σαρκοείδωση),
- αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων),
- τρόμος (τρέμουλο),
- νευροπάθεια (νευρική βλάβη),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- ακανόνιστος καρδιακός παλμός,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν λαχάνιασμα (συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μιας αρτηρίας του πνεύμονα),
- υπερβολική συγκέντρωση υγρού γύρω από τον πνεύμονα,
- φλεγμονή του παγκρέατος,
- δυσκολία στην κατάποση,
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλές,
- μη φυσιολογική μυϊκή κατάπτωση,
- συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (συμπεριλαμβανομένων φλεγμονών του δέρματος, της καρδιάς, του πνεύμονα, των αρθρώσεων και άλλων οργανικών συστημάτων),
- διαταραχές του ύπνου,
- ανικανότητα,
- φλεγμονές.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):
- λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών),
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση με καταπληξία,
- σκλήρυνση κατά πλάκας,
- νευρολογικές διαταραχές (όπως φλεγμονή του οπτικού νεύρου και σύνδρομο Guillain-Barré, μια πάθηση που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές αισθήσεις, μυρμήγκιασμα στους βραχίονες και στο άνω μέρος του σώματος),
- καρδιακή ανακοπή,
- πνευμονική ίνωση (ουλές στον πνεύμονα),
- διάτρηση του εντέρου (τρύπα/σχίσιμο στο έντερο),
- ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος),
- επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),

- σύνδρομο Stevens-Johnson,
- οίδημα προσώπου (πρήξιμο του προσώπου) που συνοδεύεται από αλλεργικές αντιδράσεις,
- φλεγμονώδες δερματικό εξάνθημα,
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,
- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος),
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνησμώδες ερυθρό-μωβ εξάνθημα στο δέρμα).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):
- ηπατοσπληνικό λέμφωμα Τ κυττάρων (ένας σπάνιος καρκίνος του αίματος),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- σάρκωμα Kaposi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος,
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδεινούμενο δερματικό εξάνθημα με μυϊκή αδυναμία,
- αύξηση βάρους (για τους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση βάρους ήταν μικρή).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Hulio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/ /στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εναλλακτικές συνθήκες φύλαξης:

Όταν απαιτείται (για παράδειγμα, όταν ταξιδεύετε), η κάθε προγεμισμένη σύριγγα Hulio μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) για μέγιστο χρονικό διάστημα έως 8 εβδομάδες – βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα είναι προστατευμένη από το φως.
Αφού βγει από το ψυγείο με σκοπό να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, η σύριγγα **πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 8 εβδομάδων ή να απορριφθεί,** ακόμη και αν επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Θα πρέπει να καταγράφετε την ημερομηνία κατά την οποία η σύριγγα βγήκε για πρώτη φορά από το ψυγείο, καθώς και την ημερομηνία μετά από την οποία η σύριγγα θα πρέπει να απορριφθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Hulio

– Η δραστική ουσία είναι το adalimumab.
– Τα άλλα συστατικά είναι γλουταμινικό μονονάτριο, σορβιτόλη, μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 - «Το Hulio περιέχει νάτριο, σορβιτόλη και Πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Hulio και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα (ένεση) σε προγεμισμένη σύριγγα παρέχεται ως στείρο διάλυμα 40 mg adalimumab διαλυμένο σε 0,8 ml διαυγούς ή ελαφρώς οπαλίζοντος, άχρωμου έως ωχρού φαιοκίτρινου διαλύματος.
Η προγεμισμένη σύριγγα Hulio αποτελείται από μια πλαστική σύριγγα με πώμα και μια βελόνα με καπάκι βελόνας.
Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 2, 4 ή 6 προγεμισμένες σύριγγες με 2, 2, 4 ή 6 επιθέματα αλκοόλης.
Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 2, 4 ή 6 προγεμισμένες σύριγγες.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Hulio διατίθεται επίσης ως φιαλίδιο για παιδιατρική χρήση ή ως προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

Παρασκευαστής

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics BelgiumBV Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics FranceS.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800777 794

Ísland
Biocon Biologics FinlandOY Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics SpainS.L**.**
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY Tel: 0080008250910

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

Οδηγίες χρήσης

Διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας, ο νοσοκόμος ή άλλος επαγγελματίας της υγείας θα σας δείξει πρώτα πώς να πραγματοποιείτε την ένεση του Hulio χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη σύριγγα. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο, εάν υπάρχει κάτι που δεν καταλαβαίνετε.

Μην επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση στον εαυτό σας παρά μόνον όταν είστε σίγουροι ότι έχετε κατανοήσει τον τρόπο προετοιμασίας και πραγματοποίησης της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, μπορείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση ή να σας την κάνει κάποιο άλλο άτομο, όπως για παράδειγμα κάποιο μέλος της οικογένειάς σας ή κάποιος φροντιστής.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο και περιέχει μία δόση adalimumab 40 mg.

Μην αναμιγνύετε το Hulio με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Για να θυμάστε ποιες ημέρες της εβδομάδας πρέπει να πραγματοποιείται η ένεση Hulio, ενδεχομένως να σας βοηθήσει να κρατάτε σημειώσεις σε ένα ημερολόγιο.

Πριν ξεκινήσετε

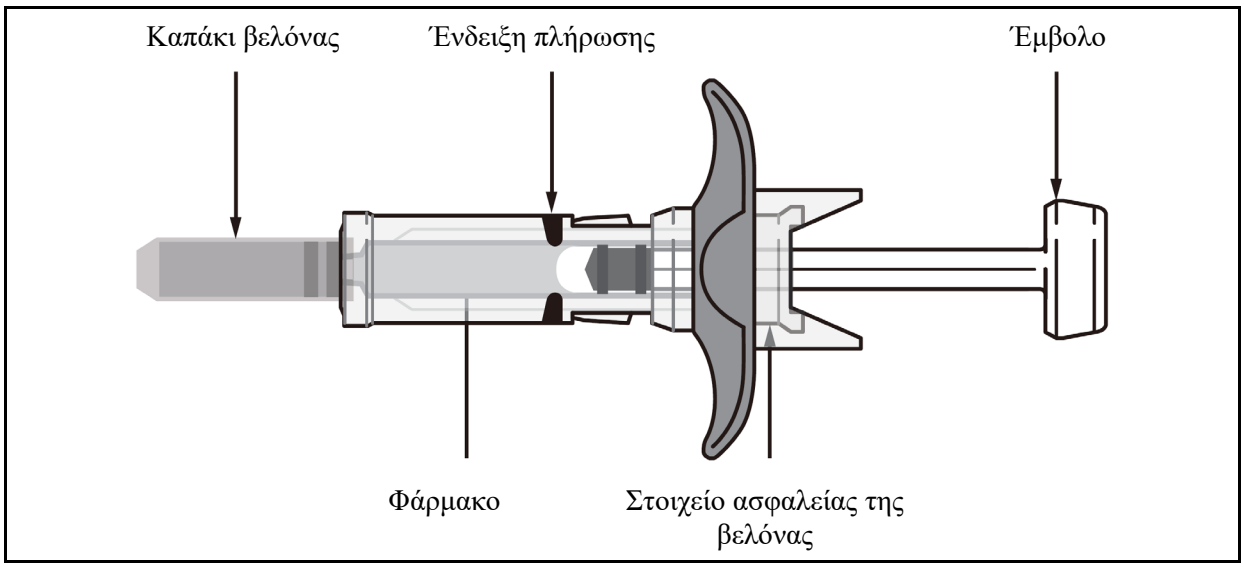
Βρείτε ένα ήσυχο μέρος με καλό φωτισμό, καθαρή και επίπεδη επιφάνεια εργασίας και συγκεντρώστε όλα τα υλικά που χρειάζεστε για να κάνετε στον εαυτό σας ή να λάβετε την ένεση.

Τα υλικά που θα χρειαστείτε:
- 1 προγεμισμένη σύριγγα
- 1 επίθεμα αλκοόλης (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)
- 1 δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)
- 1 επίθεμα γάζας ή κομμάτι βαμβάκι (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)

Εάν δεν έχετε όλα τα υλικά που χρειάζεστε, ζητήστε τα από τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Προετοιμασία της προγεμισμένης σύριγγας

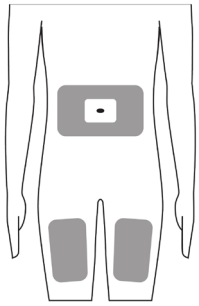
Οι προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο (μεταξύ 2°C και 8°C).
- Βγάλτε μια μεμονωμένη προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο τουλάχιστον 30 λεπτά πριν τη χρησιμοποιήσετε, έτσι ώστε τα περιεχόμενα να μπορέσουν να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιείτε άλλες πηγές θερμότητας, όπως φούρνο μικροκυμάτων ή ζεστό νερό για να ζεστάνετε τη σύριγγα.
  - ΜΗΝ επανατοποθετείτε τη σύριγγα στο ψυγείο αφού περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη σύριγγα.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Ελέγξτε τη σύριγγα για να βεβαιωθείτε ότι η στάθμη του φαρμάκου βρίσκεται στο επίπεδο ή κοντά στο επίπεδο της ένδειξης πλήρωσης (μπορεί να χρειαστεί να την ανακινήσετε απαλά για να δείτε το υγρό), καθώς και ότι το υγρό είναι διαυγές, άχρωμο και δεν περιέχει σωματίδια.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα, εάν η στάθμη του φαρμάκου δεν βρίσκεται κοντά στο επίπεδο της ένδειξης πλήρωσης.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα, εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.



Βήματα ένεσης

Ακολουθείτε προσεκτικά τα παρακάτω βήματα κάθε φορά που πραγματοποιείτε ένεση Hulio χρησιμοποιώντας προγεμισμένη σύριγγα:

Βήμα 1 – Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης



Κοιλιά ή μηροί

Η προγεμισμένη σύριγγα Hulio προορίζεται για τη χορήγηση υποδόριας ένεσης. Η ένεση θα πρέπει να χορηγείται στον μηρό ή στην κοιλιά.

Θα πρέπει να εναλλάσσετε τη θέση της ένεσης κάθε φορά, επιλέγοντας ένα σημείο σε απόσταση τουλάχιστον 3 cm από την προηγούμενη θέση ένεσης.

Εάν πραγματοποιείτε την ένεση στην κοιλιά, επιλέξτε ένα σημείο που βρίσκεται σε απόσταση τουλάχιστον 5 cm από τον αφαλό.

- ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση σε δέρμα που παρουσιάζει ερυθρότητα, σκληρότητα, μώλωπα ή ευαισθησία.
- ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση σε περιοχές με ουλές ή ραγάδες.
- Εάν έχετε ψωρίαση, ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση σε περιοχές που παρουσιάζουν εξέλκωση, πάχυνση, ερυθρότητα ή λεπιδώδεις πλάκες δέρματος ή βλάβες.
- ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση πάνω από τα ρούχα. Ανασηκώστε τυχόν ρούχα που μπορεί να καλύπτουν τη θέση της ένεσης.

Βήμα 2 – Πλύνετε τα χέρια σας

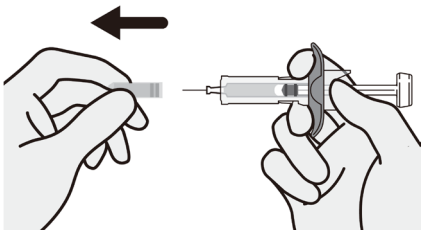
Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Βήμα 3 – Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

Σκουπίστε το δέρμα στο επιλεγμένο σημείο της ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης.

- Περιμένετε μέχρι να στεγνώσει από μόνο του. Μην το φυσήξετε για να στεγνώσει.
- ΜΗΝ αγγίξετε ξανά την περιοχή πριν χορηγήσετε την ένεση.

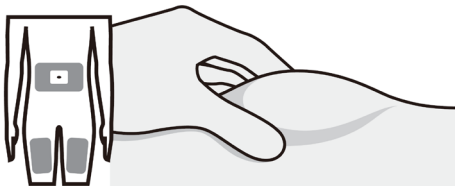
Βήμα 4 – Αφαιρέστε το καπάκι από τη βελόνα



Τραβήξτε το κάλυμμα βελόνας ίσια μακριά από τη σύριγγα. Μπορεί να διαφύγουν μερικές σταγόνες υγρού από τη βελόνα, αυτό είναι κάτι φυσιολογικό. Είναι επίσης φυσιολογικό εάν παρατηρήσετε φυσαλίδες αέρα.

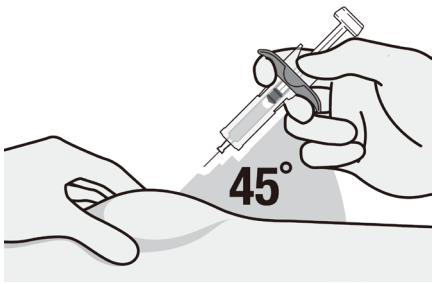
- ΜΗΝ αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμοι να πραγματοποιήσετε την ένεση.
- ΜΗΝ περιστρέψετε ή λυγίσετε το κάλυμμα της βελόνας καθώς το αφαιρείτε, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα.
- ΜΗΝ αγγίζετε ή μην τραβάτε προς τα πίσω το έμβολο σε καμία περίπτωση.
- ΜΗΝ επανατοποθετείτε το καπάκι και μην αγγίζετε τη βελόνα με τα δάχτυλά σας ή μην αφήνετε τη βελόνα να έρθει σε επαφή με οτιδήποτε.
- ΜΗΝ αποβάλετε τις φυσαλίδες αέρα που ενδεχομένως υπάρχουν.
- ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν σας πέσει αφού έχει αφαιρεθεί το καπάκι.

Βήμα 5 – Συμπιέστε και κρατήστε το δέρμα στο σημείο της ένεσης



Συμπιέστε απαλά το δέρμα στο σημείο που πρόκειται να κάνετε την ένεση ώστε να δημιουργηθεί μια πτύχωση και κρατήστε σφιχτά αυτήν την πτύχωση.

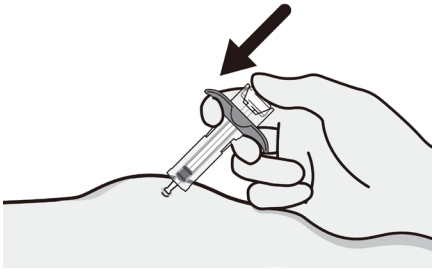
Βήμα 6 – Εισαγάγετε τη βελόνα στη θέση ένεσης



Κρατώντας τη σύριγγα σε γωνία 45° προς το σημείο της ένεσης, με μια γρήγορη, απότομη κίνηση εισαγάγετε τη βελόνα μέσα στο δέρμα.

Προσέξτε να μην πραγματοποιήσετε την ένεση στα δάχτυλά σας με τα οποία συγκρατείτε το δέρμα στη θέση της ένεσης κατά την εισαγωγή της βελόνας.

Βήμα 7 – Χορηγήστε την ένεση του Hulio

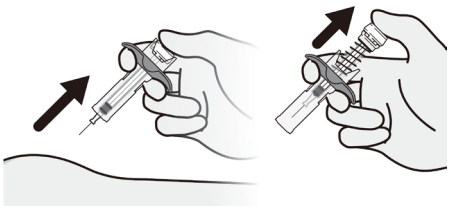


Αφού εισαγάγετε πλήρως τη βελόνα, ελευθερώστε το δέμα που συμπιέζετε.

Πιέστε αργά προς τα κάτω το έμβολο μέχρι το τέρμα, μέχρι να **χορηγηθεί ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου** και να αδειάσει η σύριγγα.

- Εάν το έμβολο δεν πιεστεί μέχρι το τέρμα, το στοιχείο ασφαλείας δεν θα ενεργοποιηθεί μετά την ένεση ώστε να καλύψει τη βελόνα.
- ΜΗΝ μετακινήσετε, αναποδογυρίσετε ή περιστρέψετε τη σύριγγα κατά τη διάρκεια της ένεσης.

Βήμα 8 – Ολοκλήρωση της ένεσης, αφαιρέστε τη σύριγγα



Τραβήξτε τη σύριγγα μακριά από το σημείο της ένεσης διατηρώντας τη γωνία που χρησιμοποιήθηκε για την εισαγωγή της βελόνας και πάρτε τον αντίχειρά σας από το έμβολο.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαθέτει ένα στοιχείο ασφαλείας, το οποίο συμπτύσσεται και καλύπτει τη βελόνα μετά την απελευθέρωση του εμβόλου. Εάν η βελόνα δεν συμπτυχθεί, τοποθετήστε με προσοχή τη χρησιμοποιημένη σύριγγα σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων για την αποφυγή τυχόν τραυματισμών.

Μετά την ένεση, εάν παρατηρήσετε ελαφριά αιμορραγία από το σημείο της ένεσης, τοποθετήστε και πιέστε μια γάζα ή ένα κομμάτι βαμβάκι πάνω στο δέρμα για μερικά δευτερόλεπτα – ΜΗΝ τρίψετε το σημείο της ένεσης. Εάν χρειαστεί, καλύψτε το σημείο της ένεσης με λευκοπλάστ.

Βήμα 9 – Απορρίψτε τη σύριγγα και το καπάκι

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα και το καπάκι σε ένα εγκεκριμένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Ζητήστε από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας οδηγίες σχετικά με το πώς να απορρίψετε σωστά ένα γεμάτο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

- ΜΗΝ επαναχρησιμοποιείτε τη σύριγγα.
- ΜΗΝ επανατοποθετείτε το καπάκι στη βελόνα.
- ΜΗΝ πετάτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων στα οικιακά απορρίμματα.
- ΜΗΝ ανακυκλώνετε τα χρησιμοποιημένα δοχεία απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.
- Φυλάσσετε πάντα αυτό το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σε θέση που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
adalimumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.
– Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
– Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς, η οποία περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε το Hulio, καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hulio. Να έχετε αυτήν την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς πάντα μαζί σας έως και για 4 μήνες μετά την τελευταία ένεση Hulio.
– Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
– Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
– Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Hulio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Hulio
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hulio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Hulio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Hulio και ποια είναι η χρήση του

Το Hulio περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό σύστημα (σύστημα άμυνας) του οργανισμού σας.

Το Hulio προορίζεται για τη θεραπεία των παρακάτω φλεγμονωδών νόσων:
– ρευματοειδής αρθρίτιδα,
– πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα,
– αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα,
– αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα,
– αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
– ψωριασική αρθρίτιδα,
– ψωρίαση,
– διαπυητική ιδρωταδενίτιδα,
– νόσος του Crohn,
– ελκώδης κολίτιδα,
– μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα σε ενήλικες και παιδιά.

Η δραστική ουσία του Hulio, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό.
Το adalimumab έχει ως στόχο του μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα), η οποία εμπλέκεται στο ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα και απαντάται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις νόσους που αναφέρονται παραπάνω. Με την πρόσδεση στο TNFα, το Hulio ελαττώνει τη διαδικασία φλεγμονής σε αυτές τις νόσους.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στους ενήλικες. Εάν υποφέρετε από μετρίως έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα σας χορηγηθεί το Hulio για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Hulio μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και προοδευτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Hulio έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει τις βλάβες στον χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Συνήθως το Hulio χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης δεν ενδείκνυται, τότε το Hulio μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και η αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα είναι φλεγμονώδεις νόσοι των αρθρώσεων που συνήθως εμφανίζονται αρχικά στην παιδική ηλικία.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 17 ετών και της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών. Μπορεί να λάβετε πρώτα άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη. Εάν τα φάρμακα αυτά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα σας χορηγηθεί το Hulio για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας είναι φλεγμονώδεις νόσοι της σπονδυλικής στήλης.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας στους ενήλικες. Εάν πάσχετε από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, θα σας χορηγηθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν τα φάρμακα αυτά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα σας χορηγηθεί το Hulio ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας στους ενήλικες. Το Hulio έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει τις βλάβες στον χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες και παιδιά

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που προκαλεί ερυθρές, φολιδωτές, λεπιδώδεις πλάκες δέρματος που καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια. Η ψωρίαση κατά πλάκας μπορεί επίσης να προσβάλει τα νύχια, προκαλώντας απώλεια του νυχιού, πάχυνση και αποκόλληση

από την κοίτη του νυχιού, το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο. Η ψωρίαση πιστεύεται ότι προκαλείται από ένα πρόβλημα στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή επιδερμιδικών κυττάρων.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας στους ενήλικες. Το Hulio χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 4 έως 17 ετών, στους οποίους τα φάρμακα που εφαρμόζονται στο δέρμα και η φωτοθεραπεία με UV ακτινοβολία είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά ή δεν ήταν κατάλληλα.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σε ενήλικες και εφήβους

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ονομάζεται και ανάστροφη ακμή) είναι μια χρόνια και συχνά επώδυνη φλεγμονώδης δερματοπάθεια. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ευαίσθητα οζίδια (εξογκώματα) και αποστήματα (δοθιήνες) που μπορεί να εκκρίνουν πύον. Εμφανίζεται συχνότερα σε συγκεκριμένες περιοχές του δέρματος, όπως κάτω από το στήθος, στις μασχάλες, στο εσωτερικό των μηρών, στη βουβωνική χώρα και τους γλουτούς. Στις προσβεβλημένες περιοχές μπορεί επίσης να εμφανιστούν ουλές.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σε ενήλικες και εφήβους από την ηλικία των 12 ετών. Το Hulio μπορεί να μειώσει τον αριθμό των οζιδίων και των αποστημάτων, καθώς και τον πόνο που συνδέεται συχνά με τη νόσο. Μπορεί αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν τα φάρμακα αυτά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα σας χορηγηθεί το Hulio.

Νόσος του Crohn σε ενήλικες και παιδιά

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος των εντέρων.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Crohn σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Εάν πάσχετε από νόσο του Crohn θα πρέπει να σας δοθεί αρχικά άλλη φαρμακευτική αγωγή. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτή τη φαρμακευτική αγωγή, θα σας δοθεί Hulio για να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου του Crohn.

Ελκώδης κολίτιδα σε ενήλικες και παιδιά

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του παχέως εντέρου.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Αν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα σας δοθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν τα φάρμακα αυτά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά, θα σας δοθεί το Hulio για να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα σε ενήλικες και παιδιά

Η μη λοιμώδης ραγοειδίτιδα είναι μία φλεγμονώδης ασθένεια που επηρεάζει ορισμένα τμήματα του οφθαλμού. Η φλεγμονή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της όρασης και/ή στην παρουσία εξιδρωμάτων στον οφθαλμό (μαύρες κουκίδες ή ψιλές γραμμές που κινούνται σε όλο το πεδίο της όρασης). Το Hulio δρα μειώνοντας αυτή τη φλεγμονή.

Το Hulio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:
– ενηλίκων με μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το οπίσθιο μέρος του οφθαλμού.
– παιδιών και εφήβων ηλικίας 2 έως 17 ετών με χρόνια μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα και φλεγμονή στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Hulio

Μην χρησιμοποιήσετε το Hulio

– Σε περίπτωση αλλεργίας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
– Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης (βλ. «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα.
– Σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε σοβαρή καρδιακή νόσο (βλέπε «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Hulio.

Αλλεργική αντίδραση

Εάν εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, συριγμό, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα, μην χορηγήσετε άλλη ένεση Hulio και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Λοιμώξεις

- Εάν έχετε μια λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης χρόνιας λοίμωξης ή λοίμωξης σε ένα μέρος του σώματος (π.χ. έλκος κνήμης), συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε την αγωγή με το Hulio. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενόσω λαμβάνετε τη θεραπεία με Hulio. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν η πνευμονική λειτουργία σας είναι μειωμένη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι σοβαρές και περιλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες, παράσιτα ή βακτήρια ή άλλους ασυνήθιστους μολυσματικούς μικροοργανισμούς και σηψαιμία (βακτηριαιμία). Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την προσωρινή διακοπή του Hulio.

Φυματίωση (ΤΒ)

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Hulio. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού σας και προληπτικών εξετάσεων (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Η διενέργεια και τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων θα πρέπει να καταγράφονται στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς σας. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθατε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Φυματίωση μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμη και εάν έχετε λάβει προληπτική θεραπεία για φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, χαμηλός πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ταξιδιωτική/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κατοικείτε ή ταξιδεύετε σε περιοχές όπου οι μυκητιασικές λοιμώξεις όπως η ιστοπλάσμωση, η κοκκιδιοειδομυκητίαση ή η βλαστομυκητίαση είναι συχνές.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιαζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις.

Ιός ηπατίτιδας Β

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), εάν έχετε ενεργό λοίμωξη HBV ή υποψιάζεστε ότι ενδεχομένως διατρέχετε κίνδυνο να μολυνθείτε από τον HBV. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για HBV. Το adalimumab μπορεί να ενεργοποιήσει εκ νέου μια λοίμωξη HBV σε ανθρώπους που είναι φορείς αυτού του ιού. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης HBV μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Ηλικία άνω των 65 ετών

- Εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών μπορεί να είστε πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις ενόσω λαμβάνετε το Hulio. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να δείξετε ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία λοίμωξης ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Hulio. Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως είναι ο πυρετός, τραύματα, αίσθημα κόπωσης ή προβλήματα στα δόντια.

Χειρουργική επέμβαση ή οδοντιατρική επέμβαση

- Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική ή οδοντιατρική επέμβαση ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Hulio. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την προσωρινή διακοπή του Hulio.

Απομυελινωτική νόσος

- Εάν πάσχετε από απομυελινωτική νόσο ή αναπτύξετε απομυελινωτική νόσο (νόσο που προσβάλλει το μονωτικό στρώμα γύρω από τα νεύρα), όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε ή να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Hulio. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος.

Εμβολιασμοί

- Ορισμένα εμβόλια περιέχουν ζωντανά αλλά εξασθενημένα βακτήρια ή ιούς που ενδέχεται να προκαλέσουν λοιμώξεις και δε θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hulio.
- Ρωτήστε τον γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο.
- Συνιστάται, εφόσον είναι εφικτό, τα παιδιά να πραγματοποιήσουν όλους τους προγραμματισμένους εμβολιασμούς για την ηλικία τους πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με Hulio.
- Εάν λάβατε Hulio ενώ ήσασταν έγκυος, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης τέτοιας λοίμωξης για διάστημα έως πέντε περίπου μήνες μετά την τελευταία δόση που λάβατε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Hulio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν υποφέρετε από ήπιας μορφής καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνετε θεραπεία με Hulio, η καρδιακή σας ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό. Εάν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία ή ωχρότητα

- Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να μην καταφέρει να παράγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων αίματος που βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων ή στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε πυρετό ο οποίος δεν υποχωρεί, ή μώλωπα ή αιμορραγείτε πολύ εύκολα ή φαίνεστε πολύ χλωμοί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Καρκίνος

- Πολύ σπάνια έχουν υπάρξει περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών καρκίνου σε παιδιά και ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab ή άλλους αποκλειστές του TNFα. Τα άτομα με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα τα οποία πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να διατρέχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος (ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα) και λευχαιμίας (μια μορφή καρκίνου που επηρεάζει τα κύτταρα αίματος και τον μυελό των οστών). Αν λαμβάνετε το Hulio, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας ειδικός και σοβαρός τύπος λεμφώματος, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adalimumab. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη μαζί με Hulio.
- Επιπροσθέτως, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adalimumab. Εάν εμφανιστούν νέες περιοχές με δερματική αλλοίωση κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν τα υπάρχοντα σημάδια ή οι προβληματικές περιοχές αλλάξουν εμφάνιση, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρκίνων, πέραν του λεμφώματος, σε ασθενείς με έναν συγκεκριμένο τύπο πνευμονοπάθειας που ονομάζεται χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), στους οποίους έχει χορηγηθεί άλλος αποκλειστής του TNFα. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν αποκλειστή του TNFα είναι κατάλληλη για εσάς.

Αυτοάνοσο νόσημα

- Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το adalimumab μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρηθούν συμπτώματα όπως επίμονο ανεξήγητο εξάνθημα, πυρετός, πόνος στις αρθρώσεις ή κόπωση.

Παιδιά και έφηβοι

- Μην χορηγείτε το Hulio σε παιδιά με πολυαρθρική νεανική αρθρίτιδα και χρόνια μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα, ηλικίας κάτω των 2 ετών.
- Μην χορηγείτε το Hulio σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα και νόσο του Crohn, ηλικίας κάτω των 6 ετών.
- Μην χορηγείτε το Hulio σε παιδιά με ψωρίαση κατά πλάκας, ηλικίας κάτω των 4 ετών.
- Μην χορηγείτε το Hulio σε παιδιά με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, ηλικίας κάτω των 12 ετών.
- Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 40 mg, εάν συνιστώνται δόσεις διαφορετικές από 40 mg.

Άλλα φάρμακα και Hulio

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Δεν πρέπει να λαμβάνετε το Hulio με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept. Ο συνδυασμός του Hulio με το anakinra ή το abatacept δεν συνιστάται, λόγω πιθανού αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων και άλλων πιθανών φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Το Hulio μπορεί να ληφθεί μαζί με μεθοτρεξάτη ή συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Κύηση και θηλασμός

- Θα πρέπει να εξετάζετε την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για τη πρόληψη της εγκυμοσύνης και να συνεχίσετε την χρήση για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση του Hulio.
- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.
- Το Hulio πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον χρειάζεται.
- Σύμφωνα με μια μελέτη για την εγκυμοσύνη, δεν υπήρχε μεγαλύτερος κίνδυνος για συγγενείς δυσπλασίες όταν η μητέρα είχε λάβει adalimumab κατά την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τις μητέρες που έπασχαν από την ίδια νόσο και οι οποίες δεν έλαβαν adalimumab.
- Το Hulio μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.
- Εάν λαμβάνετε Hulio κατά την εγκυμοσύνη σας, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης.
- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση Hulio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, πριν το μωρό σας λάβει κάποιο εμβόλιο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον εμβολιασμό βλέπε παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Hulio μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμό μηχανημάτων. Μπορεί να προκύψουν αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μετά τη λήψη του Hulio.

Το Hulio περιέχει νάτριο, σορβιτόλη και Πολυσορβικό 80

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Hulio περιέχει 38,2 mg σορβιτόλης. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς (ή το παιδί σας) έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα ή εάν έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει τη φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς (ή το παιδί σας) πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,8 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 40 mg, η οποία ισοδυναμεί με 1,0 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hulio

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια άλλη περιεκτικότητα του Hulio, εάν χρειάζεστε διαφορετική δόση.

Ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες με αυτές τις παθήσεις είναι 40 mg adalimumab, χορηγούμενα κάθε δύο εβδομάδες ως εφάπαξ δόση.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνεχίζεται παράλληλα με τη χρήση Hulio. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης δεν ενδείκνυται, τότε το Hulio μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δεν λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Hulio, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως και 17 ετών με βάρος από 10 kg έως λιγότερο από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως λιγότερο από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με ψωρίαση

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες με ψωρίαση είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Hulio για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή σε 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά ή έφηβοι με ψωρίαση κατά πλάκας

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως λιγότερο από 30 kg:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι μια αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μία εβδομάδα αργότερα. Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνιστώμενη δόση Hulio είναι μια αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μία εβδομάδα αργότερα. Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα είναι μια αρχική δόση 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις 40 mg ημερησίως για δύο διαδοχικές ημέρες), ακολουθούμενη από μια δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα. Μετά από δύο επιπλέον εβδομάδες, συνεχίστε με μια δόση 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Συνιστάται η καθημερινή χρήση αντισηπτικού σαπουνιού στις προσβεβλημένες περιοχές.

Έφηβοι με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα από 12 ετών, με βάρος τουλάχιστον 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Hulio είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δυο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, τότε ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να την αυξήσει σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Συνιστάται το παιδί σας να χρησιμοποιεί καθημερινά αντισηπτικό σαπούνι στις προσβεβλημένες περιοχές.

Ενήλικες με νόσο του Crohn

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη νόσο του Crohn είναι 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) αρχικά, ακολουθούμενο από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις 40 mg την ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) ύστερα από δύο εβδομάδες και ακολούθως 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή σε 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά ή έφηβοι με νόσο του Crohn

Παιδιά ή έφηβοι από 6 έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg:
Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 40 mg, ακολουθούμενο από 20 mg ύστερα από δύο εβδομάδες. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg ύστερα από δύο εβδομάδες.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως και 17 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο:
Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα είναι 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) αρχικά, ακολουθούμενο από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις 40 mg την ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) ύστερα από δύο εβδομάδες.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή σε 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι ασθενείς που χρειάζονται δόση μικρότερη από 40 mg, θα πρέπει να χρησιμοποιούν το Hulio 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ή τη μορφή φιαλιδίου 40 mg.

Ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα

Η συνήθης δόση Hulio για ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα είναι 160 mg αρχικά (ως τέσσερις ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα ή δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) ύστερα από δύο εβδομάδες και στη συνέχεια 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή σε 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με ελκώδη κολίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg
Η συνήθης δόση του Hulio είναι 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) αρχικά, ακολουθούμενη από 40 mg (ως μία ένεση των 40 mg) δύο εβδομάδες αργότερα. Στη συνέχεια, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα θα πρέπει να συνεχίζουν τη δόση που τους έχει συνταγογραφηθεί.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο
Η συνήθης δόση Hulio είναι 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες) αρχικά, ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα), δύο εβδομάδες αργότερα. Στη συνέχεια, η συνήθης δόση είναι 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Οι ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα θα πρέπει να συνεχίζουν τη δόση που τους έχει συνταγογραφηθεί.

Ενήλικες με μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα που επηρεάζει το οπίσθιο μέρος του οφθαλμού

Η συνήθης δόση για ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα είναι μία αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις σε μία μέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Hulio για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας.

Στη μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα, τα κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συνεχίζονται ενόσω χρησιμοποιείτε το Hulio. Το Hulio μπορεί επίσης να χορηγηθεί μόνο του.

Παιδιά και έφηβοι με χρόνια μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg:
Η συνήθης δόση του Hulio είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 40 mg, η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους συνιστώμενης δόσης.

Παιδιά και έφηβοι από 2 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο:
Η συνήθης δόση του Hulio είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 80 mg, η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους συνιστώμενης δόσης.

Για τους ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί δόση μικρότερη από 40 mg, θα πρέπει να χρησιμοποιείται Hulio 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ή ενέσιμο διάλυμα Hulio 40 mg/0,8 ml σε φιαλίδιο (διατίθεται από τον φαρμακοποιό σας).

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Hulio χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση).

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση μιας ένεσης Hulio παρέχονται στις Οδηγίες χρήσης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Hulio από την κανονική

Εάν κατά λάθος χορηγήσετε ενέσεις Hulio συχνότερα από ό,τι θα έπρεπε, καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και εξηγήστε του ότι έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση από αυτήν που απαιτείται. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Hulio

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε μια ένεση στον εαυτό σας, θα πρέπει να χορηγήσετε με ένεση την επόμενη δόση Hulio αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν θα συνεχίσετε την επόμενη δόση την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Hulio

Η απόφαση να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Hulio θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας. Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Όμως, κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν επείγουσα ιατρική θεραπεία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν έως και 4 μήνες ή περισσότερο μετά από την τελευταία ένεση Hulio.

Ζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω σημεία αλλεργικής αντίδρασης ή καρδιακής ανεπάρκειας:
- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση,
- οίδημα προσώπου, χεριών ή ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα ή δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια**,**
- ωχρότητα, ζάλη, επίμονος πυρετός, πολύ εύκολος μωλωπισμός ή αιμορραγία.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:
- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετός, ναυτία, πληγές, προβλήματα στα δόντια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης ή βήχας,
- συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων, όπως μυρμήγκιασμα, μούδιασμα, διπλωπία ή αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- σημεία καρκίνου του δέρματος, όπως ένα εξόγκωμα ή μια ανοικτή πληγή που δεν επουλώνεται,
- σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά αιματολογικών διαταραχών, όπως επίμονος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Τα παραπάνω σημεία και συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων του κρυολογήματος, της καταρροής, της ιγμορίτιδας, της φαρυγγίτιδας, της πνευμονίας),
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος,
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στα οστά και τους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
- σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται σηψαιμία και γρίπη),
- εντερικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται γαστρεντερίτιδα),
- λοιμώξεις του δέρματος (συμπεριλαμβάνονται κυτταρίτιδα και έρπης),
- λοιμώξεις του αυτιού,
- στοματικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται λοιμώξεις των δοντιών και έρπης),
- λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος,
- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος,
- μυκητιασικές λοιμώξεις,
- λοιμώξεις των αρθρώσεων,
- καλοήθεις όγκοι,
- καρκίνος δέρματος,
- ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της εποχικής αλλεργίας),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμήγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπίεση νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή ή οίδημα των οφθαλμών/βλεφάρων,
- ίλιγγος (αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- ερυθρίαση δέρματος,
- αιμάτωμα (συσσώρευση αίματος έξω από τα αιμοφόρα αγγεία),
- βήχας,
- άσθμα,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία, φούσκωμα, καούρα,
- οξύτητα/παλινδρόμηση οξέων,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηροφθαλμία και ξηροστομία),
- μώλωπες,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- φαγούρα, φλεγμονή του δέρματος (συμπεριλαμβανομένου εκζέματος),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εμφάνιση ή επιδείνωση ψωρίασης (κόκκινο δέρμα που ξεφλουδίζει),
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματουρία,

- προβλήματα στα νεφρά,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (πρήξιμο),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων,
- αργή επούλωση των πληγών.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
- ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται η φυματίωση και άλλες λοιμώξεις που προκύπτουν από μείωση της ανοσολογικής απόκρισης),
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα,
- λοιμώξεις οφθαλμού,
- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- μελάνωμα,
- λέμφωμα (καρκίνος του λεμφικού συστήματος),
- διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσουν τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (παρουσιάζονται συνηθέστερα ως μια πάθηση που ονομάζεται σαρκοείδωση),
- αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων),
- τρόμος (τρέμουλο),
- νευροπάθεια (νευρική βλάβη),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- ακανόνιστος καρδιακός παλμός,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν λαχάνιασμα (συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μιας αρτηρίας του πνεύμονα),
- υπερβολική συγκέντρωση υγρού γύρω από τον πνεύμονα,
- φλεγμονή του παγκρέατος,
- δυσκολία στην κατάποση,
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλές,
- μη φυσιολογική μυϊκή κατάπτωση,
- συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (συμπεριλαμβανομένων φλεγμονών του δέρματος, της καρδιάς, του πνεύμονα, των αρθρώσεων και άλλων οργανικών συστημάτων),
- διαταραχές του ύπνου,
- ανικανότητα,
- φλεγμονές.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):
- λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών),
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση με καταπληξία,
- σκλήρυνση κατά πλάκας,
- νευρολογικές διαταραχές (όπως φλεγμονή του οπτικού νεύρου και σύνδρομο Guillain-Barré, μια πάθηση που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές αισθήσεις, μυρμήγκιασμα στους βραχίονες και στο άνω μέρος του σώματος),
- καρδιακή ανακοπή,
- πνευμονική ίνωση (ουλές στον πνεύμονα),
- διάτρηση του εντέρου (τρύπα/σχίσιμο στο έντερο),
- ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος),
- επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),

- σύνδρομο Stevens-Johnson,
- οίδημα προσώπου (πρήξιμο του προσώπου) που συνοδεύεται από αλλεργικές αντιδράσεις,
- φλεγμονώδες δερματικό εξάνθημα,
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,
- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος),
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνησμώδες ερυθρό-μωβ εξάνθημα στο δέρμα).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):
- ηπατοσπληνικό λέμφωμα Τ κυττάρων (ένας σπάνιος καρκίνος του αίματος),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- σάρκωμα Kaposi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος,
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδεινούμενο δερματικό εξάνθημα με μυϊκή αδυναμία,
- αύξηση βάρους (για τους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση βάρους ήταν μικρή).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Hulio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση/ /στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εναλλακτικές συνθήκες φύλαξης:

Όταν απαιτείται (για παράδειγμα, όταν ταξιδεύετε), η κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Hulio μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) για μέγιστο χρονικό διάστημα έως 8 εβδομάδες – βεβαιωθείτε ότι η συσκευή τύπου πένας είναι προστατευμένη από το φως.
Αφού βγει από το ψυγείο με σκοπό να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, η συσκευή τύπου πένας **πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 8 εβδομάδων ή να απορριφθεί,** ακόμη και αν επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Θα πρέπει να καταγράφετε την ημερομηνία κατά την οποία η συσκευή τύπου πένας βγήκε για πρώτη φορά από το ψυγείο, καθώς και την ημερομηνία μετά από την οποία η συσκευή τύπου πένας θα πρέπει να απορριφθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Hulio

– Η δραστική ουσία είναι το adalimumab.
– Τα άλλα συστατικά είναι γλουταμινικό μονονάτριο, σορβιτόλη, μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 – «Το Hulio περιέχει νάτριο, σορβιτόλη και Πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Hulio και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Hulio 40 mg ενέσιμο διάλυμα (ένεση) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχεται ως στείρο διάλυμα 40 mg adalimumab διαλυμένο σε 0,8 ml διαυγούς ή ελαφρώς οπαλίζοντος, άχρωμου έως ωχρού φαιοκίτρινου διαλύματος.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Hulio είναι κατασκευασμένη από πλαστικό και έχει πώμα και μια βελόνα με καπάκι βελόνας.
Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 2, 4 ή 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας με 2, 2, 4 ή 6 επιθέματα αλκοόλης.
Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 2, 4 ή 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Hulio διατίθεται επίσης ως φιαλίδιο για παιδιατρική χρήση ή ως προγεμισμένη σύριγγα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ιρλανδία D13 R20R

Παρασκευαστής

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics BelgiumBV Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics GermanyGmbH

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics FranceS.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800777 794

Ísland
Biocon Biologics FinlandOY Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics SpainS.L**.**
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY Tel: 0080008250910

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

Οδηγίες χρήσης

Διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας, ο νοσοκόμος ή άλλος επαγγελματίας της υγείας θα σας δείξει πρώτα πώς να πραγματοποιείτε την ένεση του Hulio χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο, εάν υπάρχει κάτι που δεν καταλαβαίνετε.

Μην επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση στον εαυτό σας παρά μόνον όταν είστε σίγουροι ότι έχετε κατανοήσει τον τρόπο προετοιμασίας και πραγματοποίησης της ένεσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, μπορείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση ή να σας την κάνει κάποιο άλλο άτομο, όπως για παράδειγμα κάποιο μέλος της οικογένειάς σας ή κάποιος φροντιστής.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο και περιέχει μία δόση adalimumab 40 mg.

Μην αναμιγνύετε το Hulio με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Για να θυμάστε ποιες ημέρες της εβδομάδας πρέπει να πραγματοποιείται η ένεση Hulio, ενδεχομένως να σας βοηθήσει να κρατάτε σημειώσεις σε ένα ημερολόγιο.

Πριν ξεκινήσετε

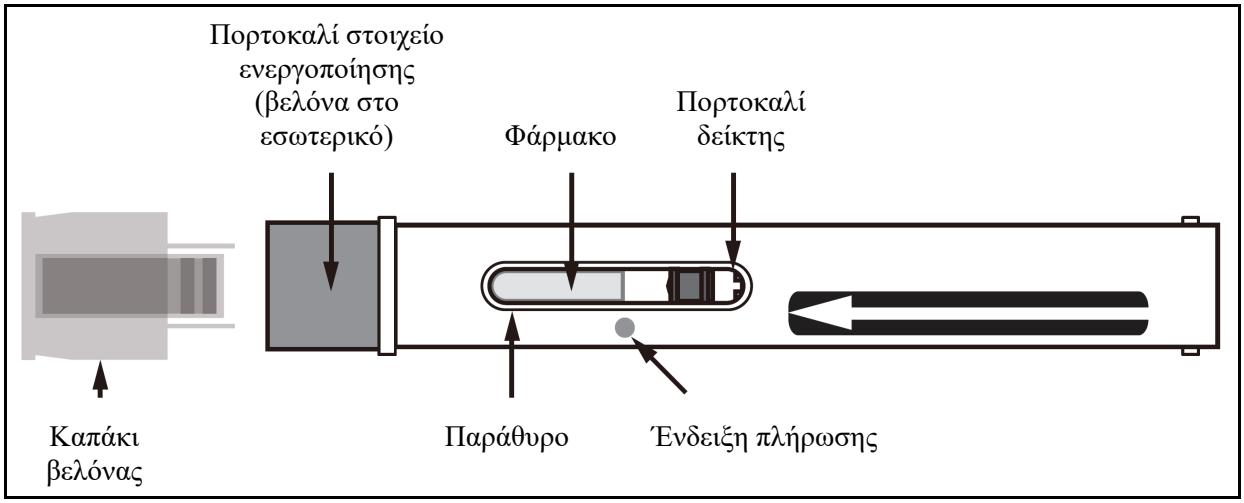
Βρείτε ένα ήσυχο μέρος με καλό φωτισμό, καθαρή και επίπεδη επιφάνεια εργασίας και συγκεντρώστε όλα τα υλικά που χρειάζεστε για να κάνετε στον εαυτό σας ή να λάβετε την ένεση.

Τα υλικά που θα χρειαστείτε:
- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
- 1 επίθεμα αλκοόλης (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)
- 1 δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)
- 1 επίθεμα γάζας ή κομμάτι βαμβάκι (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία του Hulio)

Εάν δεν έχετε όλα τα υλικά που χρειάζεστε, ζητήστε τα από τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Προετοιμασία της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας

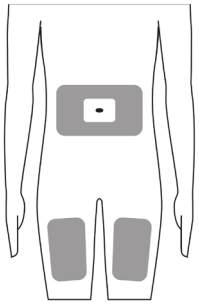
Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας θα πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο (μεταξύ 2°C και 8°C).
- Βγάλτε μια μεμονωμένη συσκευή τύπου πένας από το ψυγείο τουλάχιστον 30 λεπτά πριν τη χρησιμοποιήσετε έτσι ώστε τα περιεχόμενα να μπορέσουν να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιείτε άλλες πηγές θερμότητας, όπως φούρνο μικροκυμάτων ή ζεστό νερό για να ζεστάνετε τη συσκευή τύπου πένας.
  - ΜΗΝ επανατοποθετείτε τη συσκευή τύπου πένας στο ψυγείο αφού περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευή τύπου πένας.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πένας εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Ελέγξτε το παράθυρο της συσκευής για να βεβαιωθείτε ότι η στάθμη του φαρμάκου βρίσκεται στο επίπεδο ή κοντά στο επίπεδο της ένδειξης πλήρωσης (μπορεί να χρειαστεί να την ανακινήσετε απαλά για να δείτε το υγρό), καθώς και ότι το υγρό είναι διαυγές, άχρωμο και δεν περιέχει σωματίδια.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πένας, εάν η στάθμη του φαρμάκου δεν βρίσκεται κοντά στο επίπεδο της ένδειξης πλήρωσης.
  - ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πένας, εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.



Βήματα ένεσης

Ακολουθείτε προσεκτικά τα παρακάτω βήματα κάθε φορά που πραγματοποιείτε ένεση Hulio χρησιμοποιώντας προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας:

Βήμα 1 – Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης



Κοιλιά ή μηροί

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Hulio προορίζεται για τη χορήγηση υποδόριας ένεσης. Η ένεση θα πρέπει να χορηγείται στον μηρό ή στην κοιλιά.

Θα πρέπει να εναλλάσσετε το σημείο της ένεσης κάθε φορά, επιλέγοντας ένα σημείο σε απόσταση τουλάχιστον 3 cm από την προηγούμενη θέση ένεσης.

Εάν πραγματοποιείτε την ένεση στην κοιλιά, επιλέξτε ένα σημείο που βρίσκεται σε απόσταση τουλάχιστον 5 cm από τον αφαλό.

- ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση σε δέρμα που παρουσιάζει ερυθρότητα, σκληρότητα, μώλωπα ή ευαισθησία.
- ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση σε περιοχές με ουλές ή ραγάδες.
- Εάν έχετε ψωρίαση, ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση σε περιοχές που παρουσιάζουν εξέλκωση, πάχυνση, ερυθρότητα ή λεπιδώδεις πλάκες δέρματος ή βλάβες.
- ΜΗΝ πραγματοποιείτε την ένεση πάνω από τα ρούχα. Ανασηκώστε τυχόν ρούχα που μπορεί να καλύπτουν τη θέση της ένεσης.

Βήμα 2 – Πλύνετε τα χέρια σας

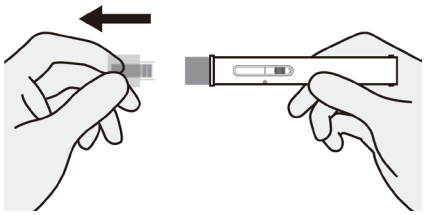
Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Βήμα 3 – Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

Σκουπίστε το δέρμα στο επιλεγμένο σημείο της ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης.

- Περιμένετε μέχρι να στεγνώσει από μόνο του. Μην το φυσήξετε για να στεγνώσει.
- ΜΗΝ αγγίξετε ξανά την περιοχή πριν χορηγήσετε την ένεση.

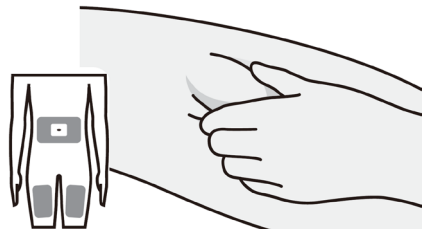
Βήμα 4 – Αφαιρέστε το καπάκι από τη συσκευή τύπου πένας



Τραβήξτε το καπάκι βελόνας ίσια μακριά από τη συσκευή τύπου πένας. Μπορεί να διαφύγουν μερικές σταγόνες υγρού από τη βελόνα, αυτό είναι κάτι φυσιολογικό. Είναι επίσης φυσιολογικό εάν παρατηρήσετε φυσαλίδες αέρα.

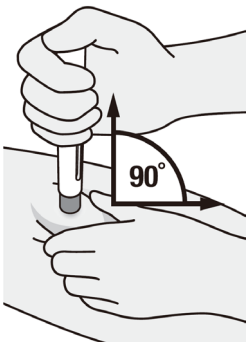
- ΜΗΝ αφαιρέσετε το καπάκι της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμοι να πραγματοποιήσετε την ένεση.
- Τραβήξτε το καπάκι της βελόνας ίσια μακριά από τη συσκευή τύπου πένας. ΜΗΝ περιστρέφετε το καπάκι.
- ΜΗΝ επανατοποθετείτε το καπάκι και μην αγγίζετε τη βελόνα με τα δάχτυλά σας ή μην αφήνετε τη βελόνα να έρθει σε επαφή με οτιδήποτε.
- ΜΗΝ αγγίζετε με τα δάχτυλά σας το πορτοκαλί στοιχείο ενεργοποίησης (το στοιχείο αυτό είναι το σημείο από όπου εξέρχεται η βελόνα).
- ΜΗΝ χρησιμοποιείτε τη συσκευή τύπου πένας σε περίπτωση που έχει προηγηθεί πτώση της σε σκληρή επιφάνεια. Τα εξαρτήματα στο εσωτερικό της συσκευής τύπου πένας μπορεί να έχουν υποστεί ζημιά.
- ΜΗΝ χρησιμοποιείτε τη συσκευή τύπου πένας εάν λείπει το καπάκι της βελόνας ή εάν δεν είναι τοποθετημένο με ασφάλεια.

Βήμα 5 – Συμπιέστε και κρατήστε το δέρμα στο σημείο της ένεσης



Συμπιέστε απαλά το δέρμα στο σημείο που πρόκειται να κάνετε την ένεση ώστε να δημιουργηθεί μια πτύχωση και κρατήστε σφιχτά αυτήν την πτύχωση.

Βήμα 6 – Τοποθετήστε τη συσκευή τύπου πένας

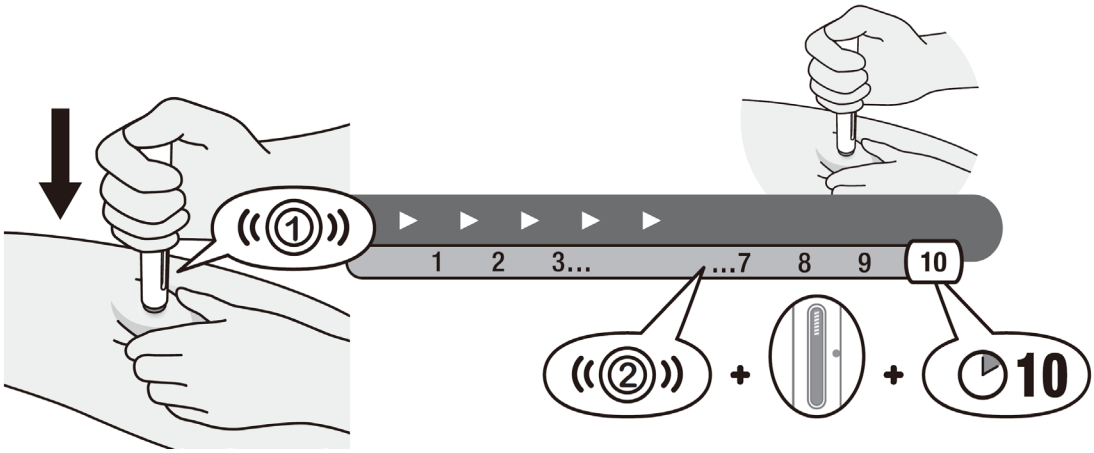


Τοποθετήστε το άκρο του πορτοκαλί στοιχείου ενεργοποίησης της συσκευής τύπου πένας στο σημείο της ένεσης.

Κρατήστε τη συσκευή τύπου πένας σε γωνία 90° προς τη θέση της ένεσης, με το παράθυρο της συσκευής στραμμένο προς το μέρος σας.

Προσέξτε να μην πραγματοποιήσετε την ένεση στα δάχτυλά σας με τα οποία συγκρατείτε το δέρμα στη θέση της ένεσης κατά την τοποθέτηση της συσκευής τύπου πένας.

Βήμα 7 – Ξεκινήστε την ένεση
Βήμα 8 – Κρατήστε τη συσκευή πάνω στο δέρμα μέχρι το 2ο «ΚΛΙΚ» και 10 δευτερόλεπτα ακόμα



Βήμα 7

Πιέστε με δύναμη το κυρίως τμήμα της συσκευής τύπου πένας στο σημείο της ένεσης για να τεθεί σε λειτουργία το πορτοκαλί στοιχείο ενεργοποίησης και να ξεκινήσει η ένεση.

Συνεχίστε να πιέζετε τη συσκευή πάνω στο δέρμα μόλις ακούσετε το 1ο «ΚΛΙΚ». Αυτό το 1ο «ΚΛΙΚ» υποδεικνύει ότι έχει ξεκινήσει η χορήγηση της ένεσης.

Στο παράθυρο της συσκευής, ο πορτοκαλί δείκτης μετακινείται και υποδεικνύει την πρόοδο της ένεσης.

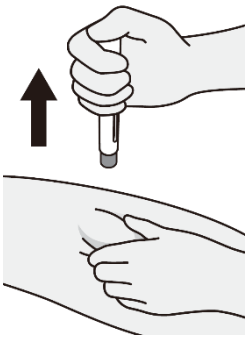
- ΜΗΝ μετακινήσετε, αναποδογυρίσετε ή περιστρέψετε τη συσκευή τύπου πένας κατά τη διάρκεια της ένεσης.

Βήμα 8

Συνεχίστε να πιέζετε το κυρίως τμήμα της συσκευής τύπου πένας στο σημείο της ένεσης μέχρι να συμβεί/συμβούν ένα ή όλα από τα παρακάτω:

- να ακουστεί και ένα 2ο «ΚΛΙΚ»,
- να περάσουν 10 δευτερόλεπτα,
- ο πορτοκαλί δείκτης να σταματήσει και να ακινητοποιηθεί πλήρως στο παράθυρο.

Βήμα 9 – Ολοκλήρωση της ένεσης, αφαιρέστε τη συσκευή τύπου πένας



Τραβήξτε τη συσκευή τύπου πένας μακριά από το σημείο της ένεσης.

Μετά την ένεση, εάν παρατηρήσετε ελαφριά αιμορραγία από το σημείο της ένεσης, τοποθετήστε και πιέστε μια γάζα ή ένα κομμάτι βαμβάκι πάνω στο δέρμα για μερικά δευτερόλεπτα – ΜΗΝ τρίψετε το σημείο της ένεσης. Εάν χρειαστεί, καλύψτε το σημείο της ένεσης με λευκοπλάστ.

Βήμα 10 – Απορρίψτε τη συσκευή τύπου πένας και το καπάκι

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πένας και το καπάκι σε ένα εγκεκριμένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Ζητήστε από τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας οδηγίες σχετικά με το πώς να απορρίψετε σωστά ένα γεμάτο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

- ΜΗΝ επαναχρησιμοποιείτε τη συσκευή τύπου πένας.
- ΜΗΝ επανατοποθετείτε το καπάκι στη βελόνα.
- ΜΗΝ πετάτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων στα οικιακά απορρίμματα.
- ΜΗΝ ανακυκλώνετε τα χρησιμοποιημένα δοχεία απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.
- Φυλάσσετε πάντα αυτό το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σε θέση που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.