

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε 0,8 ml μίας εφάπαξ δόσης προγεμισμένης σύριγγας περιέχει 40 mg adalimumab.

Imraldi 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(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 20,0 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)
Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Imraldi 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 Imraldi μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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).

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

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

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Imraldi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων 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 (ΜΣΑΦ).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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.

Διαπυθητική ιδρωταδενίτιδα (HS)

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

Νόσος του Crohn

Το Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 των 6-mercaptopurine (6-MP) ή αζαθειοπρίνης (AZA) ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Το Imraldi 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 των 6-mercaptopurine (6-MP) ή αζαθειοπρίνης (AZA), ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Ραγοειδίτιδα

Το Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νόσων για τις οποίες ενδείκνυται το Imraldi. Οι οφθαλμίατροι συνιστάται να συμβουλευούνται έναν ειδικό ιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με Imraldi (βλέπε παράγραφο 4.4). Η Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς που λαμβάνουν Imraldi.

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

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

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

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

Τα γλυκοκορτικοειδή, τα σαλικυλικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ή τα αναλγητικά μπορούν να συνεχισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Imraldi. 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 Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μπορεί να ωφεληθούν από μια αύξηση στη δόση της τάξεως των 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.

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

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν 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 Imraldi για ενήλικες ασθενείς είναι μία αρχική δόση των 80 mg μέσω υποδόριας έγχυσης, ακολουθούμενη από 40 mg μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά την 16^η 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 Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μπορεί να ωφεληθούν από μια αύξηση στη δόση 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.

Διαπυρητική ιδρωταδενίτιδα

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για το Imraldi σε ενήλικες ασθενείς με διαπυθητική ιδρωταδενίτιδα (HS) είναι αρχικά 160 mg την Ημέρα 1 (χορηγούμενα ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία μέρα 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 Imraldi μπορεί να συνεχισθεί η χρήση αντιβιοτικών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi ο ασθενής συνιστάται να χρησιμοποιεί σε καθημερινή βάση ένα τοπικό αντισηπτικό σαπούνι στις βλάβες της διαπυθητικής ιδρωταδενίτιδας.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά τη 12^η 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 με Imraldi 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).

Νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο αρχικό δοσολογικό σχήμα για το Imraldi σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Στην περίπτωση που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (χορηγούμενη ως τέσσερις εγχύσεις των 40 mg σε μία μέρα 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 την αρχική θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση. Εναλλακτικά, εάν ένας ασθενής έχει διακόψει το Imraldi και τα σημεία και συμπτώματα της νόσου επανεμφανιστούν, το Imraldi 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 μειωμένη κλινική ανταπόκριση στο Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δόσης σε 40 mg Imraldi 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.

Ελκώδης κολίτιδα

Το συνιστώμενο αρχικό δοσολογικό σχήμα για το Imraldi 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 εφόδου, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια έγχυση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η δόση των κορτικοστεροειδών μπορεί να διακοπεί σταδιακά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της κλινικής πρακτικής.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μείωση της κλινικής ανταπόκρισης στο Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δόσης σε 40 mg Imraldi 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 Imraldi δεν θα πρέπει να συνεχιστεί σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Ραγοειδίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi για ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα είναι μία αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στην έναρξη θεραπείας με Imraldi σε μονοθεραπεία. Η θεραπεία με Imraldi 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 Imraldi.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται μόνο ως δόση των 40 mg. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν δόση χαμηλότερη της πλήρους δόσης των 40 mg. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα ιδιοσκευάσματα τα οποία προσφέρουν αυτήν την επιλογή.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα από την ηλικία των 2 ετών

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

Πίνακας 1. Δόση Imraldi 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

Η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε

αυτήν τη χρονική περίοδο.

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

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα από την ηλικία των 6 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 2). Το Imraldi χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το Imraldi μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Πίνακας 2. Δόση Imraldi για 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 μικρότερους των 6 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

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

Πίνακας 3. Δόση Imraldi 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 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 16^η εβδομάδα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση που ενδείκνυται επανάληψη της θεραπείας με Imraldi, 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.

Εφηβική διαπυνητική ιδρωταδενίτιδα (από την ηλικία των 12 ετών, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 30 kg)

Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες με το adalimumab σε έφηβους ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα. Η δοσολογία του adalimumab σε αυτούς τους ασθενείς έχει προσδιοριστεί από φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και προσομοίωση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 80 mg την εβδομάδα 0 ακολουθούμενα από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχής γενομένης την εβδομάδα 1 με υποδόρια χορήγηση.

Σε έφηβους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα 40 mg του Imraldi κάθε δεύτερη εβδομάδα, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης στα 40 mg εβδομαδιαίως ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Η χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi, αν είναι απαραίτητο. Συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi ο ασθενής να χρησιμοποιεί καθημερινά τοπικό αντισηπτικό σαπούνι στις βλάβες της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας.

Η συνέχιση της θεραπείας πέραν των 12 εβδομάδων θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν βελτίωση εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, μπορεί να γίνει επανέναρξη του Imraldi κατά περίπτωση.

Το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροπρόθεσμης θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται περιοδικά (βλέπε δεδομένα για ενηλίκους στην παράγραφο 5.1).

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

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η συνιστώμενη δόση Imraldi για ασθενείς νόσο του Crohn, ηλικίας 6 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 4). Το Imraldi χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης. Το Imraldi μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

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

Βάρος σώματος ασθενούς	Αρχική δόση	Δόση συντήρησης ξεκινώντας την εβδομάδα 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg την Εβδομάδα 0 και 20 mg την Εβδομάδα 2 <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2 <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi για ασθενείς από 6 έως 17 ετών με ελκώδη κολίτιδα επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 5). Το Imraldi χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

Πίνακας 5. Δόση Imraldi για παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	Δόση επαγωγής	Δόση συντήρησης ξεκινώντας την εβδομάδα 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg την Εβδομάδα 0 (χορηγούμενα ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) και• 40 mg την Εβδομάδα 2 (χορηγούμενα ως μία ένεση των 40 mg)	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg την Εβδομάδα 0 (χορηγούμενα ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες) και• 80 mg την Εβδομάδα 2 (χορηγούμενα ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα)	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

* Οι παιδιατρικοί ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν το Imraldi θα πρέπει να συνεχίζουν τη συνιστώμενη 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 Imraldi σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Imraldi μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή 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 ραγοειδίτιδα

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

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

Πίνακας 6. Δόση Imraldi 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 Imraldi, 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 adalimumab σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

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

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

Τρόπος χορήγησης

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

Για τους ασθενείς που χρειάζονται χορήγηση πλήρους δόσης 40 mg είναι διαθέσιμες μια προγεμισμένη σύριγγα και μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

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 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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi πριν από την έναρξη της αγωγής (βλέπε *Ευκαιριακές λοιμώξεις*).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Imraldi θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η χορήγηση του Imraldi 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 Imraldi σε ασθενείς με ένα ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχωρηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

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. κεγχροειδούς) φυματίωσης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imraldi, 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 υπόψη τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργού φυματίωσης δε θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία με Imraldi (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 Imraldi και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Η χρήση της αντιφυματικής προφυλακτικής θεραπείας θα πρέπει, επίσης, να εξεταστεί πριν την έναρξη του Imraldi 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 Imraldi.

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, επιδρώσεις, 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 Imraldi 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 Imraldi. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί στον έλεγχο για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, συνιστάται να συμβουλευούνται ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Imraldi 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 αντιική 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 Imraldi και να γίνει έναρξη με αποτελεσματική αντιική 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 συμπεριλαμβανομένης 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 Imraldi 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 Imraldi. 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 Imraldi 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. 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 Imraldi 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 T-, B-, NK 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 συνδεδεμένες 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 T-cell λεμφώματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Αυτός ο σπάνιος τύπος T-cell λεμφώματος έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος έχουν προκύψει σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγείται adalimumab ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη για φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Ο δυνητικός κίνδυνος με τον συνδυασμό αζαθειοπρίνης ή 6-μερκαπτοπουρίνη και adalimumab θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Imraldi (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 PUVA θα πρέπει να εξετάζονται για την ύπαρξη μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

με Imraldi. 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. 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 Imraldi. Διακοπή της θεραπείας με Imraldi 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 μία 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 παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab. Το Imraldi θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class I/II). Το Imraldi αντενδείκνυται στη μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το Imraldi θα πρέπει να διακόπτεται σε

ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Imraldi ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα το 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 χορήγηση με το Imraldi και έχει θετικά αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA, δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Imraldi (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 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 δε συνιστάται (βλέπε 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 (βλέπε 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 Imraldi 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 %). Μερικοί εκ των οποίων 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 φάρμακο περιέχει 20 mg σορβιτόλης σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα/προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη (HFI) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το 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».

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 Imraldi με anakinra δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών»).

Ο συνδυασμός του Imraldi με abatacept δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών»).

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 Imraldi.

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός (περίπου 2100) προοπτικά συλλεγμένων κυήσεων που εκτέθηκαν σε adalimumab έχοντας ως αποτέλεσμα την γέννηση ζώντων νεογνών με γνωστές εκβάσεις, περιλαμβάνοντας περισσότερες από 1500 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 (RA) ή νόσο του Crohn (CD) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με adalimumab τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 120 γυναίκες με RA 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 RA που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 5/74 (6,8%) στις γυναίκες με RA 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 RA 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, ελασσόνων 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 Imraldi μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ήλιγγος και διαταραχή της όρασης μπορεί να συμβούν μετά τη χορήγηση του Imraldi (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), ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, ψωρίαση, διαπητική 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 διπλής-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 (συμπεριλαμβανομένης 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 ερυθρηματώδη 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 ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) 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 οργανικού συστήματος (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 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 μοριών (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 mycobacterium avium complex), βακτηριακές λοιμώξεις, λοιμώξεις των οφθαλμών, εκκολπωματίτιδα ¹⁾
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)*	Συχνές	Καρκίνος του δέρματος εκτός μελανώματος (συμπεριλαμβάνεται βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και πλακώδες καρκίνωμα), καλοήγη 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⁾ , αγγείτιδα
	Σπάνιες	Αναφυλαξία ¹⁾
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Λιπίδια αυξημένα
	Συχνές	Υποκαλιαιμία, ουρικό οξύ αυξημένο, νάτριο αίματος μη φυσιολογικό, υπασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, υποφωσφοραιμία, 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,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		σύνδρομο Guillain-Barré) ¹⁾
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Οπτική διαταραχή, επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, οίδημα του οφθαλμού
	Όχι συχνές	Διπλωπία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Τλιγγος
	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 συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*	Συχνές	Άσθμα, δύσπνοια, βήχας
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή ¹⁾ , διάμεση πνευμονοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, υπεζωκοτική 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),

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		δερματίτιδα (συμπεριλαμβάνεται έκζεμα), ρήξη όνυχα, υπερίδρωση, αλωπεκία ¹⁾ , κνησμός
	Όχι συχνές	Νυκτερινοί ιδρώτες, 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 (συμπεριλαμβάνεται κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη)
	Όχι συχνές	Ραβδομύλυση, συστηματικός ερυθματώδης 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 ηπικτικότητας και αιμορραγικές (συμπεριλαμβάνεται χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής παρατεταμένος), θετικός έλεγχος αυτοαντισωμάτων (συμπεριλαμβάνεται αντίσωμα έναντι της διπλής έλικας του DNA), γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη
	Μη γνωστές	Αύξηση βάρους ²⁾
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Ανεπαρκής 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 την αδαλιμουμάμπη 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 της

αδαλιμουμάμπης

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 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 ασθενή στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 1,46 ανά έτος ασθενή 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 ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 0,03 ανά έτος ασθενή 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 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 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 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 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, 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 ασθενείς-έτη μεταξύ 5.291 ασθενών που έλαβαν adalimumab έναντι 6,3 (3,4, 11,8) ανά 1.000 ασθενείς-έτη 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 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 3,2 (1,3, 7,6) ανά 1.000 ασθενείς-έτη 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 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95 % διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 0,7 (0,2, 2,7) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν τα ελεγχόμενα μέρη αυτών των μελετών και οι εν εξελίξει και ολοκληρωμένες ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μία μέση διάρκεια περίπου 3,3 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 6.427 ασθενών 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 ασθενείς-έτη και η παρατηρηθείσα συχνότητα του λεμφώματος είναι περίπου 1,3 ανά 1.000 ασθενείς-έτη.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003 μέχρι το Δεκέμβριο 2010, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφείσα συχνότητα των κακοηθειών είναι περίπου 2,7 ανά 1.000 ασθενείς-έτη θεραπείας. Η καταγραφείσα συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και τα λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,3 ανά 1000 ασθενείς-έτη θεραπείας, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος 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 3441 ασθενείς που έλαβαν adalimumab σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξαν κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου τύπου συστηματικού ερυθριματώδους 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ παρατηρήθηκαν στο 3,7 % των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,6 % των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ παρατηρήθηκαν στο 6,1 % των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,3 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αυξήσεις της ALT παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης. Δεν παρατηρήθηκαν

αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 2 έως < 4 ετών.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 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 διαπητική ιδρωταδενίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 16 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 0,3 % των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,6 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

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 $\geq 3 \times$ 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 adalimumab 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 $\geq 3 \times$ 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 με ενήλικες με νόσο του Crohn, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κακοήθεια ή σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό adalimumab και αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη 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 οποιοσδήποτε 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 Imraldi 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 IC₅₀ 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-πρωτεϊνών 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 στοιχειά επούλωσης του βλεννογόνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε πάνω από 3000 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 μήνες.

Η μελέτη RA I αξιολόγησε 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 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 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 ≥ 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/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 ≥ 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 στη μείωση σημείων, συμπτωμάτων και το 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 RA I, II και III και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR 20 στην εβδομάδα 24 ή 26. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA V ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση κατά ACR 50 στην εβδομάδα 52. Η μελέτη 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 8.

Πίνακας 8
ACR ανταποκρίσεις σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο
(Ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	Μελέτη RA I ^{a**}		Μελέτη RA II ^{a**}		Μελέτη RA III ^{a**}	
	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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 μήνες	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 μήνες	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 μήνες	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 μήνες	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

^a Μελέτη RA I στις 24 εβδομάδες, μελέτη RA II στις 26 εβδομάδες και μελέτη RA III στις 24 και 52 εβδομάδες

^β 40 mg adalimumab χορηγούμενο ανά δεύτερη εβδομάδα

^γ MTX = μεθοτρεξάτη

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

-Δεν εφαρμόζεται

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 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 πρόιμη 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 και τη μονοθεραπεία με adalimumab στην εβδομάδα 52 και οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν στην εβδομάδα 104 (βλέπε Πίνακα 9).

Πίνακας 9
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 παρακολούθηθηκαν 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.

Στην εβδομάδα 52, το 42,9 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab /μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 < 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 (JSN). 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 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 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 10
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 μεσαρθρίου 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
Μέσες ακτινολογικές αλλαγές στην 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 \leq 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 ασθενή 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 το 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 και το adalimumab στην 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 μία ανοιχτή μελέτη 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 στις εβδομάδες 12 ή 16 ή 20 έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω υποδόριας έγχυσης, πρώιμα ως ανοιχτής χορήγησης θεραπεία διάσωσης και, ως εκ τούτου, αντιμετωπίστηκαν σαν μη αποκρινόμενοι στη θεραπεία στη διπλά τυφλή στατιστική ανάλυση.

Σε μία μεγαλύτερη μελέτη ΑΣ I 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 στην εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων (Πίνακας 12).

Πίνακας 12
Ανταποκρίσεις της αποτελεσματικότητας στη
μελέτη της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο
– μελέτη I μείωση των σημείων και συμπτωμάτων

Ανταπόκριση	Εικονικό φάρμακο N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 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 ^b 50		
Εβδομάδα 2	4 %	20 %***
Εβδομάδα 12	16 %	45 %***
Εβδομάδα 24	15 %	42 %***

***, ** Στατιστικά σημαντικό με $p < 0,001$, $< 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου στις εβδομάδες 2, 12 και 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην εβδομάδα 12, η οποία διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 24 και στο SF36 και στο Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Παρόμοιες τάσεις (όχι όλες στατιστικά σημαντικές) εμφανίστηκαν στη μικρότερη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ΑΣ II με 82 ενήλικες ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ)

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 την απόσυρση της αγωγής σε ασθενείς με ενεργό μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα οι οποίοι πέτυχαν ύφεση κατά την θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με adalimumab.

Μελέτη nr-axSpA I

Στην μελέτη nr-axSpA I, το adalimumab 40 mg χορηγούμενο κάθε δεύτερη εβδομάδα μελετήθηκε σε 185 ασθενείς σε μία 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 NSAIDs, ή αντένδειξη σε NSAIDs.

Σε τριάντα τρεις (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 μία περίοδο ανοιχτής χορήγησης κατά τη διάρκεια της οποίας ασθενείς έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω υποδόριας έγχυσης για επιπλέον 144 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της εβδομάδας 12 έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της ενεργού μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 13).

Πίνακας 13
Ανταποκρίσεις της αποτελεσματικότητας στην
ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη nr-axSpA I

Διπλά τυφλή ανταπόκριση στην εβδομάδα 12	Εικονικό φάρμακο N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^α 40	15 %	36 % ***
ASAS 20	31 %	52 % **
ASAS 5/6	6 %	31 % ***
ASAS Μερική Ύφεση	5 %	16 % *
BASDAI ^β 50	15 %	35 % **
ASDAS ^{γ,δ,ε}	-0,3	-1,0 ***
ASDAS ανενεργή νόσος	4 %	24 % ***
hs-CRP ^{δ,στ,ζ}	-0,3	-4,7 ***
SPARCC ^θ MRI ιερολαγόνιων αρθρώσεων ^{δ,θ}	-0,6	-3,2 **
SPARCC MRI σπονδυλικής στήλης ^{δ,ι}	-0,2	-1,8 **

^α ASAS = Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας

^β BASDAI = Δείκτης Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας του Bath

^γ ASDAS = Κλίμακα ενεργότητας της νόσου της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

^δ μέση μεταβολή από την αρχική τιμή

^ε N = 91 εικονικό φάρμακο και N = 87 adalimumab

^{στ} Υψηλής Ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)

^ζ N = 73 εικονικό φάρμακο και N = 70 adalimumab

^η Καναδική Κοινοπραξία Έρευνας της Σπονδυλαρθρίτιδας

^θ N = 84 εικονικό φάρμακο και adalimumab

^ι N = 82 εικονικό φάρμακο και N = 85 adalimumab

***, **, * Στατιστικά σημαντικό με $p < 0,001$, $< 0,01$, και $< 0,05$, αντίστοιχα, για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοιχτή 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 των Ιερολαγόνιων αρθρώσεων 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 στο συνολικό αποτέλεσμα του HAQ-S και στο αποτέλεσμα σωματικής

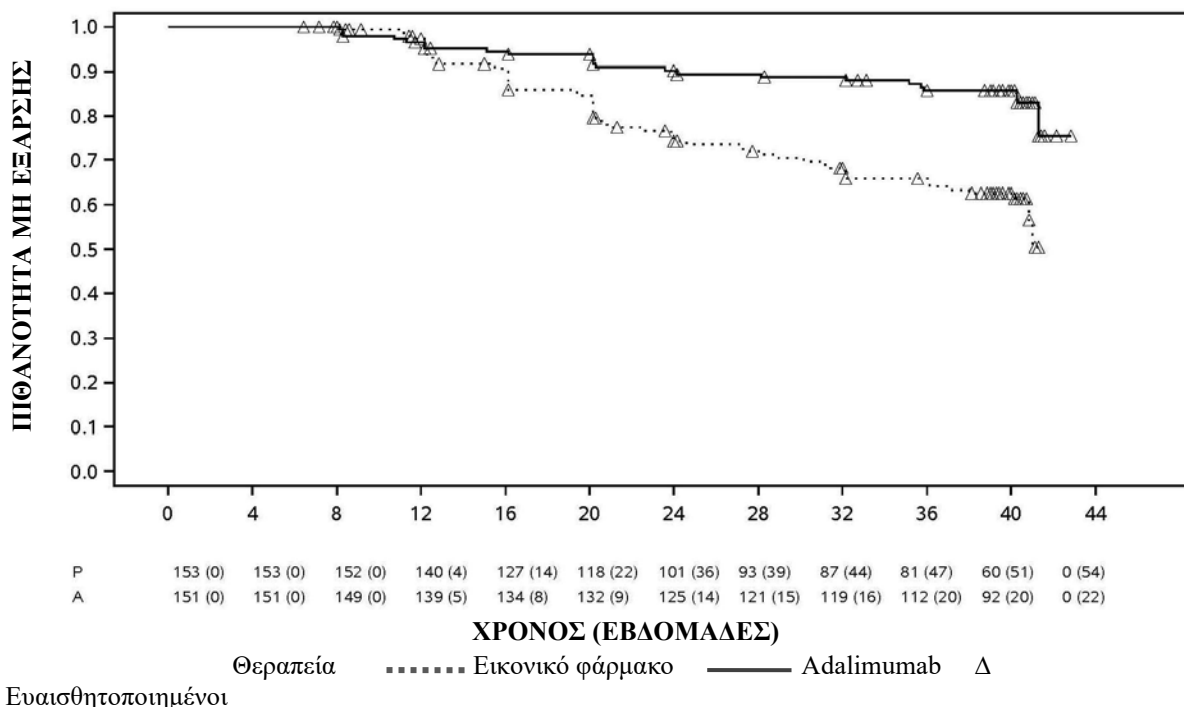
παραμέτρου του SF-36 (PCS) από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής και λειτουργικότητας διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της ανοιχτής επέκτασης έως την εβδομάδα 156.

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 μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για NSAIDs συμμετείχαν στην περίοδο ανοιχτής 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. Κατόπιν, 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 ανοιχτής επισήμανσης τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε συνεχή αγωγή με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (N=152) ή 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 συμμετέχοντες 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 κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών χωρίς έξαρση έως την Εβδομάδα 68 της μελέτης. Η έξαρση οριζόταν ως ASDAS $\geq 2,1$ σε δύο διαδοχικές επισκέψεις σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε adalimumab δεν είχε έξαρση της νόσου κατά την διπλά τυφλή περίοδο σε σύγκριση με εκείνους σε εικονικό φάρμακο (70,4% έναντι 47,1%, $p < 0,001$) (Σχήμα 1).

Σχήμα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν τον χρόνο έως την έξαρση στη μελέτη nr-axSpA II



Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο (Αριθμός σε Κίνδυνο (σε έξαρση)), A = ADALIMUMAB (Αριθμός σε Κίνδυνο (σε έξαρση)).

Μεταξύ των 68 ασθενών οι οποίοι βρέθηκαν σε έξαρση στην ομάδα που κατανεμήθηκε στην απόσυρση της θεραπείας, 65 συμπλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας διάσωσης με adalimumab, εκ

των οποίων 37 (56,9%) είχαν ανακτήσει ύφεση (ASDAS < 1,3) ύστερα από 12 εβδομάδες επανέναρξης της αγωγής 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 οι οποίοι κατανεμήθηκαν στην απόσυρση της θεραπείας κατά την διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου της μελέτης (Πίνακας 14).

Πίνακας 14
Απόκριση αποτελεσματικότητας στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο για την μελέτη nr-axSpA II

Διπλά τυφλή απόκριση στην 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%***
ASAS ^α μερική ύφεση	26,8%	42,1%**
ASDAS ^γ ανενεργός νόσος	33,3%	57,2%***
Μερική έξαρση ^δ	64,1%	40,8%***

^α Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας

^β Η αρχική τιμή ορίζεται ως η αρχική τιμή της ανοικτής επισήμανσης όταν οι ασθενείς έχουν ενεργό νόσο.

^γ Κλίμακα ενεργότητας της νόσου της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

^δ Η Μερική Έξαρση ορίζεται ως ASDAS \geq 1,3 αλλά < 2,1 σε 2 διαδοχικές επισκέψεις.

***, ** Στατιστικά σημαντική στο $p < 0,001$ και $< 0,01$, αντίστοιχα, για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ του adalimumab και του 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 συμμετείχαν σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης, στην οποία χορηγήθηκαν 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για την αποτελεσματικότητα του adalimumab σε ασθενείς με αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας ψωριασική αρθροπάθεια (ψωριασική σπονδυλίτιδα), εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών οι οποίοι μελετήθηκαν.

Πίνακας 15
ACR ανταποκρίσεις σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας
(Ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	Μελέτη ΨΑ I		Μελέτη ΨΑ II	
	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 % ^{***}	-	-
ACR 50				
Εβδομάδα 12	4 %	36 % ^{***}	2 %	25 % ^{***}
Εβδομάδα 24	6 %	39 % ^{***}	-	-
ACR 70				
Εβδομάδα 12	1 %	20 % ^{***}	0 %	14 % [*]
Εβδομάδα 24	1 %	23 % ^{***}	-	-

*** p < 0,001 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου

* p < 0,05 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου

- Δεν εφαρμόζεται

Οι ανταποκρίσεις κατά ACR στη μελέτη ΨΑ I ήταν παρόμοιες είτε με είτε χωρίς συγχωρηγούμενη 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 χεριών, καρπών και ποδών ελήφθησαν στην έναρξη και στην εβδομάδα 24 κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου όταν οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab ή εικονικό φάρμακο και στην εβδομάδα 48 όταν όλοι οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab σε ανοιχτή μελέτη. Χρησιμοποιήθηκε η τροποποιημένη βαθμολογία Total Sharp Score (mTSS), η οποία περιελάμβανε τις άπω φαλλαγοφαλλαγγικές αρθρώσεις (π.χ., διαφορετική από το TSS ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα).

Η θεραπεία με adalimumab μείωσε το ρυθμό της εξέλιξης της δομικής βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων συγκρινόμενη με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα του mTSS (μέσο ± SD) 0,8 ± 2,5 στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (την εβδομάδα 24) συγκρινόμενο 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 κατέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας όπως αξιολογήθηκε από τον HAQ και τον SF 36 (Short Form Health Survey) συγκρινόμενη 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 μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας (≥ 10 % 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 μία 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 PASI score 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 \geq 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 ή 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 II 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 \geq PASI 50 την εβδομάδα 8 και /ή την 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 μία ανοικτή μελέτη επέκτασης, όπου το adalimumab χορηγήθηκε για τουλάχιστον 108 επιπλέον εβδομάδες.

Στις μελέτες ψωρίασης I και II, 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 16 και 17).

Πίνακας 16
Μελέτη ψωρίασης I (REVEAL) -
αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 814 n (%)
\geq PASI 75^a	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

^a 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 17
Μελέτη ψωρίασης II (CHAMPION)
αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο	MTX	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
	N = 53 n (%)	N = 110 n (%)	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 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 επανατυχοποιήθηκαν 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 επανατυχοποίηση 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 σοβαρή 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 ασφαλείας 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 μία 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 μία 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 18). Το adalimumab κατέδειξε όφελος της θεραπείας σε ασθενείς με ψωριασική ονυχία με διαφορετικές εκτάσεις δερματικών βλαβών ($BSA \geq 10\%$ (60 % των ασθενών) και $BSA < 10\%$ και $\geq 5\%$ (40 % των ασθενών)).

Πίνακας 18
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
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F καθαρό/ελάχιστο και βελτίωση ≥ 2 βαθμούς (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Ποσοστιαία μεταβολή του δείκτη NAPSI για όλο το νύχι (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου

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

Διαπηνητική ιδρωταδενίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή διαπηνητική ιδρωταδενίτιδα (HS) που ήταν ανθεκτικοί, είχαν αντένδειξη ή εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον μια 3-μηνη περίοδο συστηματικής αντιβιοτικής θεραπευτικής αγωγής. Οι ασθενείς στις μελέτες HS-I και HS-II είχαν νόσο Hurley Σταδίου II ή III με τουλάχιστον 3 αποστήματα ή φλεγμονώδη οζίδια.

Η μελέτη HS-I (PIONEER I) αξιολόγησε 307 ασθενείς σε δύο περιόδους θεραπείας. Στην 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 επανατυχαιοποιήθηκαν 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 adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα στην Περίοδο Β.

Η μελέτη HS-II (PIONEER II) αξιολόγησε 326 ασθενείς σε δύο περιόδους θεραπείας. Στην Περίοδο Α, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 160 mg την εβδομάδα 0 και 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 επανατυχαιοποιήθηκαν 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 στην 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. Η μέση έκθεση σε ολόκληρο τον πληθυσμό του adalimumab 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-βάθμια κλίμακα.

Την εβδομάδα 12, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab πέτυχε HiSCR έναντι αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 12, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών της μελέτης HS-II παρουσίασαν κλινικά σημαντική μείωση του συνδεόμενου με τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα άλγους (βλέπε 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
Αποτελεσματικότητα στις 12 εβδομάδες, μελέτες HS I και II

	Μελέτη HS I		Μελέτη HS II	
	Εικονικό φάρμακο	40 mg Adalimumab κάθε εβδομάδα	Εικονικό φάρμακο	40 mg Adalimumab κάθε εβδομάδα
Κλινική ανταπόκριση στη Διαπηθητική 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 του δερματικού άλγους^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 αρχική τιμή αξιολόγησης του συνδεδεμένου με τη διαπηθητική ιδρωταδενίτιδα άλγους του δέρματος ≥ 3 , με βάση την Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης 0-10, όπου 0 = χωρίς άλγος, 10 = αφόρητο άλγος στο δέρμα

Η θεραπεία με 40 mg adalimumab 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 σε 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 σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία και έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 20).

Πίνακας 20
Ποσοστό ασθενών^α που πέτυχαν HiSCR^β τις εβδομάδες 24 και 36 αφού τυχαιοποιήθηκαν πάλι σε θεραπεία μετά από εβδομαδιαία λήψη adalimumab έως την εβδομάδα 12

	Εικονικό φάρμακο (διακοπή θεραπείας) N = 73	40 mg Adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 70	40 mg Adalimumab 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 σε adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας

^β Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια που ορίζονται από το πρωτόκολλο για την απώλεια της ανταπόκρισης ή την απουσία βελτίωσης υποχρεώθηκαν να διακόψουν τη συμμετοχή τους στις μελέτες και συμπεριλήφθηκαν στους μη ανταποκρινόμενους

Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση κατά 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 πιο μακροπρόθεσμη θεραπεία με adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως για 96 εβδομάδες δεν παρουσίασε νέα ευρήματα ασφάλειας.

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 τη χορήγηση adalimumab 40 mg την εβδομάδα επέστρεψε σε επίπεδα όμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν πριν από τη λήψη του εικονικού φαρμάκου (56,0 %).

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πάνω 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. Συγχωρήγηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπηκαν και το 80 % των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από τις παραπάνω αγωγές.

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 21.

Πίνακας 21
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 p-τιμές 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 22. 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 στην εβδομάδα 56.

Πίνακας 22
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 στην 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 παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 3 χρόνια της θεραπείας ανοικτής επέκτασης (open-label) 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 για τη νόσο του Crohn, 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 στις εβδομάδες 26 και 56 στη μελέτη CD III μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων 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, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Στη μελέτη UC-I, 390 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή τυχαιοποιήθηκαν 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 από 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.

Ασθενείς που άρχισαν τη θεραπεία 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 τη 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 επούλωση βλεννογόνου στη μελέτη UC-II
(Ποσοστό ασθενών)

	Εικονικό φάρμακο	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
Εβδομάδα 52	N = 246	N = 248
Κλινική ανταπόκριση	18 %	30 %*
Κλινική ύφεση	9 %	17 %*
Επούλωση βλεννογόνου	15 %	25 %*
Ύφεση χωρίς Στεροειδή για ≥ 90 ημέρες ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Εβδομάδα 8 και 52		
Παρατεταμένη ανταπόκριση	12 %	24 %**
Παρατεταμένη ύφεση	4 %	8 %*
Παρατεταμένη επούλωση βλεννογόνου	11 %	19 %*

Κλινική ύφεση είναι η βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς υποβαθμολογία > 1 .

Κλινική ανταπόκριση είναι η μείωση, από την αρχική τιμή, της βαθμολογίας Mayo κατά ≥ 3 πόντους και $\geq 30\%$, συνοδευόμενη από μία μείωση της υποβαθμολογίας ορθικής αιμορραγίας [RBS] κατά ≥ 1 ή από μια απόλυτη RBS 0 ή 1.

* $p < 0,05$ για το adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου σχετικά με τη σύγκριση αναλογιών σε ζεύγη

** $p < 0,001$ για το adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου σχετικά με τη σύγκριση αναλογιών σε ζεύγη

^a Από εκείνους που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της θεραπείας

Από εκείνους τους ασθενείς που εμφάνισαν 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.

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 ασθενή έναντι 0,26 ανά έτος ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και οι αντίστοιχοι αριθμοί για τις UC-σχετιζόμενες νοσηλείες ήταν 0,12 ανά έτος ασθενή έναντι 0,22 ανά έτος ασθενή.

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, 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 ορίστηκε 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 24). Και οι δύο μελέτες έδειξαν μια πρόωμη και παρατεταμένη επίδραση του adalimumab επί του ποσοστού αποτυχίας της θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Σχήμα 2).

Πίνακας 24
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στις μελέτες UV I και UV II

Ανάλυση θεραπεία	N	Αποτυχία N (%)	Διάμεσος χρόνος αποτυχίας (μήνες)	HR ^a	CI 95 % για HR ^a	Τιμή P ^β
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στην 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 στην 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)	ΔΕ ^γ	0,57	0,39, 0,84	0,004

Σημείωση: Η Αποτυχία της Θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 6 (μελέτη UV I), ή στην ή μετά την εβδομάδα 2 (μελέτη UV II), μετρήθηκε ως γεγονός. 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

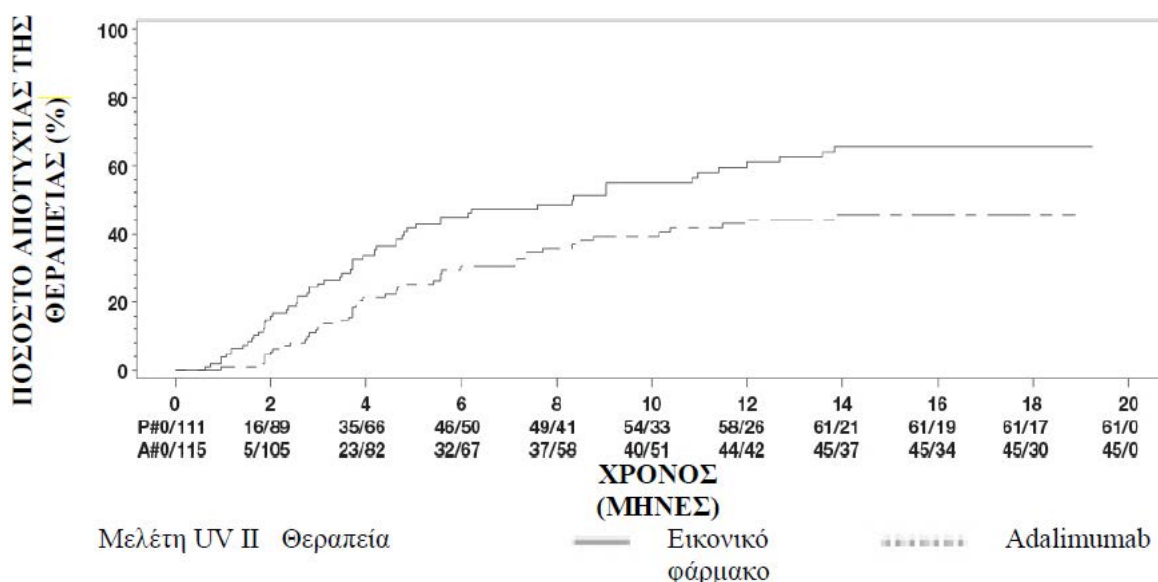
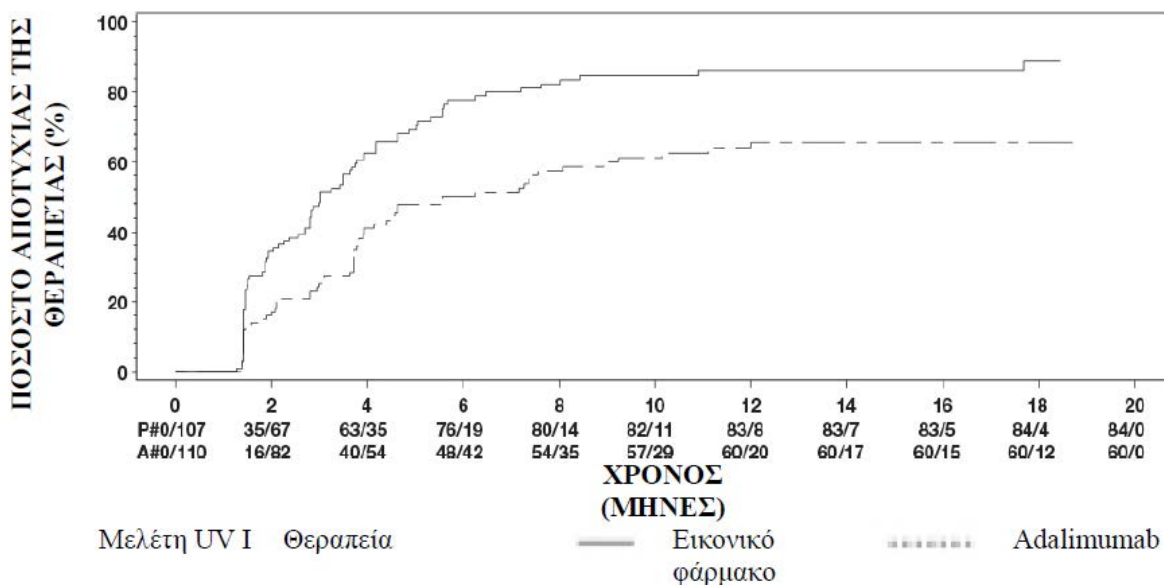
^β 2-όψεων τιμή P από τη δοκιμασία log rank

^γ ΔΕ = δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που διέτρεχαν κίνδυνο είχαν ένα συμβάν

Σχήμα 2

Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοφίζουν το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά

την εβδομάδα 6 (Μελέτη UV I) ή 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 \leq 0,5+, βαθμολόγηση VH \leq 0,5+) με ταυτόχρονη χορήγηση δόσης στεροειδούς \leq 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 συμβάδίζουν 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

Ενδέχεται να σχηματιστούν αντισώματα έναντι του adalimumab κατά τη διάρκεια της θεραπείας με adalimumab. Ο σχηματισμός αντισωμάτων anti-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 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 μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 171 παιδιά (4-17 ετών) με πολυαρθρική ΝΙΑ. 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 χορήγηση του φαρμάκου μελέτης. Οι ασθενείς παρέμειναν σε σταθερές δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και / ή πρεδνιζόνης ($\leq 0,2$ 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 ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση που έλαβαν κατά τη φάση OL LI παρουσιάζεται στον Πίνακα 25.

Πίνακας 25
Κατανομή ασθενών ανά ηλικία και δόση adalimumab που έλαβαν στη φάση OL LI

Ηλικιακή ομάδα	Αριθμός ασθενών στην 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 Paediatric ACR 30 την εβδομάδα 16 ήταν επιλέξιμοι προς τυχαίοποίηση 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 $\geq 30\%$ από την έναρξη σε ≥ 3 από 6 Paediatric 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 Paed ACR 30 στη μελέτη πολυαρθρικής NIA

Σκέλος	MTX		Χωρίς MTX	
Φάση	OL-LI 16 εβδομάδες			
Ανταποκρίσεις κατά Paed 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 Paed 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 στην εβδομάδα 16 (n = 144), οι ανταποκρίσεις κατά Paediatric 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 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 (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, 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.

Στην εβδομάδα 12 και εβδομάδα 24, η ανταπόκριση Paed ACR 30 ήταν 93,5 % και 90,0 %, αντίστοιχα, με τη χρήση της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων. Τα ποσοστά των ασθενών με Paed 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 (Paed ACR 30) την εβδομάδα 24 (n = 27 από 30 ασθενείς), οι ανταποκρίσεις στο Paed ACR 30 διατηρήθηκαν για διάστημα έως 60 εβδομάδες 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/m² 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/m² 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 πλειοψηφία 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 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 από PGA ≥ 4 ή > 20 % BSA ή > 10 % BSA με πολύ παχιές βλάβες ή PASI ≥ 20 ή ≥ 10 με προσβολή κλινικά 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 27
Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας - αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 38
PASI 75^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: καθαρό /ελάχιστο^γ	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = μεθοτρεξάτη

^b 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 παρακολούθηθηκαν 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.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες με το adalimumab σε έφηβους ασθενείς με 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 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 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 ή στην Τυπική Δόση θεραπείας συντήρησης όπως φαίνεται στον Πίνακα 28.

Πίνακας 28
Δόση 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 29. Τα ποσοστά διακοπής των κορτικοστεροειδών ή των ανοσοτροποποιητικών παρουσιάζονται στον Πίνακα 30.

Πίνακας 29
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 30
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 P¹
Διακοπή κορτικοστεροειδών	N = 33	N = 38	
Εβδομάδα 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Εβδομάδα 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Διακοπή ανοσοτροποποιητικών²	N = 60	N = 57	
Εβδομάδα 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Σύγκλιση συριγγίων³	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 μπορεί να διακοπεί μόνο κατά ή μετά την εβδομάδα 26, κατά την κρίση του ερευνητή, αν ο ασθενής πέτυχε 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 του Δείκτη Μάζας Σώματος και της ταχύτητας 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 ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή σε 93 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 5 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 με υποβαθμολογία ενδοσκόπησης από 2 έως 3 βαθμούς, επιβεβαιωμένη μέσω κεντρικής ερμηνείας της 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. Στους ασθενείς που

λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την εισαγωγή στη μελέτη, επιτράπηκε η σταδιακή μείωση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή μετά την Εβδομάδα 4.

Στην περίοδο αρχικής δόσης της μελέτης, 77 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 στη λήψη διπλά τυφλής θεραπείας με adalimumab σε αρχική δόση 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2, 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. Αμφότερες οι ομάδες έλαβαν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 6. Μετά από τροποποίηση στον σχεδιασμό της μελέτης, οι υπόλοιποι 16 ασθενείς που εγγράφηκαν στην αρχική περίοδο έλαβαν ανοικτή θεραπεία με adalimumab στην αρχική δόση των 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2.

Την Εβδομάδα 8, 62 ασθενείς που επέδειξαν κλινική ανταπόκριση κατά την επιμέρους βαθμολογία Mayo (PMS, οριζόμενη ως μείωση της PMS ≥ 2 βαθμούς και $\geq 30\%$ σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα) τυχαιοποιήθηκαν ισομερώς στη λήψη διπλά τυφλής θεραπείας συντήρησης με adalimumab σε δόση 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα ή δόσης συντήρησης 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα. Πριν από την τροποποίηση στον σχεδιασμό της μελέτης, 12 ακόμα ασθενείς που επέδειξαν κλινική ανταπόκριση κατά PMS τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου, αλλά δεν συμπεριλήφθηκαν στην επιβεβαιωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Ως έξαρση της νόσου ορίστηκε αύξηση στην PMS τουλάχιστον 3 βαθμών (για ασθενείς με PMS 0 έως 2 την Εβδομάδα 8), τουλάχιστον 2 βαθμών (για ασθενείς με PMS 3 έως 4 την Εβδομάδα 8) ή τουλάχιστον 1 βαθμού (για ασθενείς με PMS 5 έως 6 την Εβδομάδα 8).

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για την έξαρση της νόσου από την Εβδομάδα 12 και μετά τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη νέας αρχικής δόσης 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) ή δόσης 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) και συνέχισαν να λαμβάνουν το αντίστοιχο σχήμα δόσης συντήρησης εφεξής.

Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η κλινική ύφεση κατά PMS (οριζόμενη ως PMS ≤ 2 και χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) την Εβδομάδα 8 και η κλινική ύφεση κατά FMS (πλήρης βαθμολογία Mayo) (οριζόμενη ως βαθμολογία Mayo ≤ 2 και χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) την Εβδομάδα 52 στους ασθενείς που επέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά PMS την Εβδομάδα 8. Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης κατά PMS την Εβδομάδα 8 για τους ασθενείς σε έκαστη των δύο διπλά τυφλών ομάδων αρχικής δόσης του adalimumab παρέχονται στον Πίνακα 31.

Πίνακας 31
Κλινική ύφεση κατά PMS στις 8 εβδομάδες

	Adalimumab^a μέγιστη δόση 160 mg την εβδομάδα 0/Εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 1 N = 30	Adalimumab^{b,γ} μέγιστη δόση 160 mg την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 1 N = 47
Κλινική ύφεση	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 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
^b Adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2
^γ Μη συμπεριλαμβανομένης της ανοικτής αρχικής δόσης adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2
Σημείωση 1: Αμφότερες οι ομάδες αρχικής δόσης έλαβαν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 6
Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι δεν πληρούσαν το καταληκτικό σημείο

Την Εβδομάδα 52, αξιολογήθηκε η κλινική ύφεση κατά FMS στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, η κλινική ύφεση κατά FMS (οριζόμενη ως μείωση στη βαθμολογία Mayo ≥ 3 βαθμούς και $\geq 30\%$ από τις αρχικές τιμές) στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, η επούλωση του βλεννογόνου (οριζόμενη ως υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo ≤ 1) στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, η κλινική ύφεση κατά FMS στους ασθενείς που παρουσίαζαν ύφεση την Εβδομάδα 8 και το ποσοστό ασθενών σε ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή κατά FMS στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab στις διπλά τυφλές μέγιστες δόσεις συντήρησης των 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (0,6 mg/kg) και των 40 mg κάθε εβδομάδα (0,6 mg/kg) (Πίνακας 32).

Πίνακας 32
Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα στις 52 εβδομάδες

	Adalimumab^a μέγιστη δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 31	Adalimumab^b μέγιστη δόση 40 mg κάθε εβδομάδα N = 31
Κλινική ύφεση στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Κλινική ανταπόκριση στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Επούλωση του βλεννογόνου στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Κλινική ύφεση στους ασθενείς που παρουσίαζαν 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 %)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα

^γ Σε ασθενείς που λάμβαναν συγχωρηγούμενα κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη

Σημείωση: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 52 ή εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία νέας αρχικής δόσης ή θεραπεία συντήρησης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες για τα καταληκτικά σημεία της Εβδομάδας 52

Τα επιπρόσθετα διερευνητικά καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την κλινική ανταπόκριση κατά τον δείκτη ενεργότητας παιδιατρικής ελκώδους κολίτιδας (PUCAI) (οριζόμενη ως μείωση στον PUCAI ≥ 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 καταληκτικών σημείων κατά PUCAI

	Εβδομάδα 8	
	Adalimumab^a 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 που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Κλινική ανταπόκριση κατά PUCAI στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a Adalimumab 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
^β Adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2
^γ Μη συμπεριλαμβανομένης της ανοικτής αρχικής δόσης adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2
^δ Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα
^ε Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα
 Σημείωση 1: Αμφότερες οι ομάδες αρχικής δόσης έλαβαν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 6
 Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι δεν πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία
 Σημείωση 3: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 52 ή εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία νέας αρχικής δόσης ή θεραπεία συντήρησης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες για τα καταληκτικά σημεία της Εβδομάδας 52

Από τους ασθενείς υπό θεραπεία με adalimumab που έλαβαν θεραπεία νέας αρχικής δόσης κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, 2/6 (33%) επέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά FMS την Εβδομάδα 52.

Ποιότητα ζωής

Για τις ομάδες που λάμβαναν θεραπεία με adalimumab, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από τις αρχικές τιμές όσον αφορά την IMPACT III και τις βαθμολογίες παραγωγικότητας στην εργασία και αδυναμίας διεκπεραίωσης δραστηριοτήτων (WPAI) κατά τον φροντιστή. Για τις ομάδες που λάμβαναν adalimumab, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) στην ταχύτητα ύψους σε σχέση με τις αρχικές τιμές και για τους ασθενείς που λάμβαναν την υψηλή δόση συντήρησης με μέγιστη τιμή τα 40 mg (0,6 mg/kg) κάθε εβδομάδα, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) στον δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

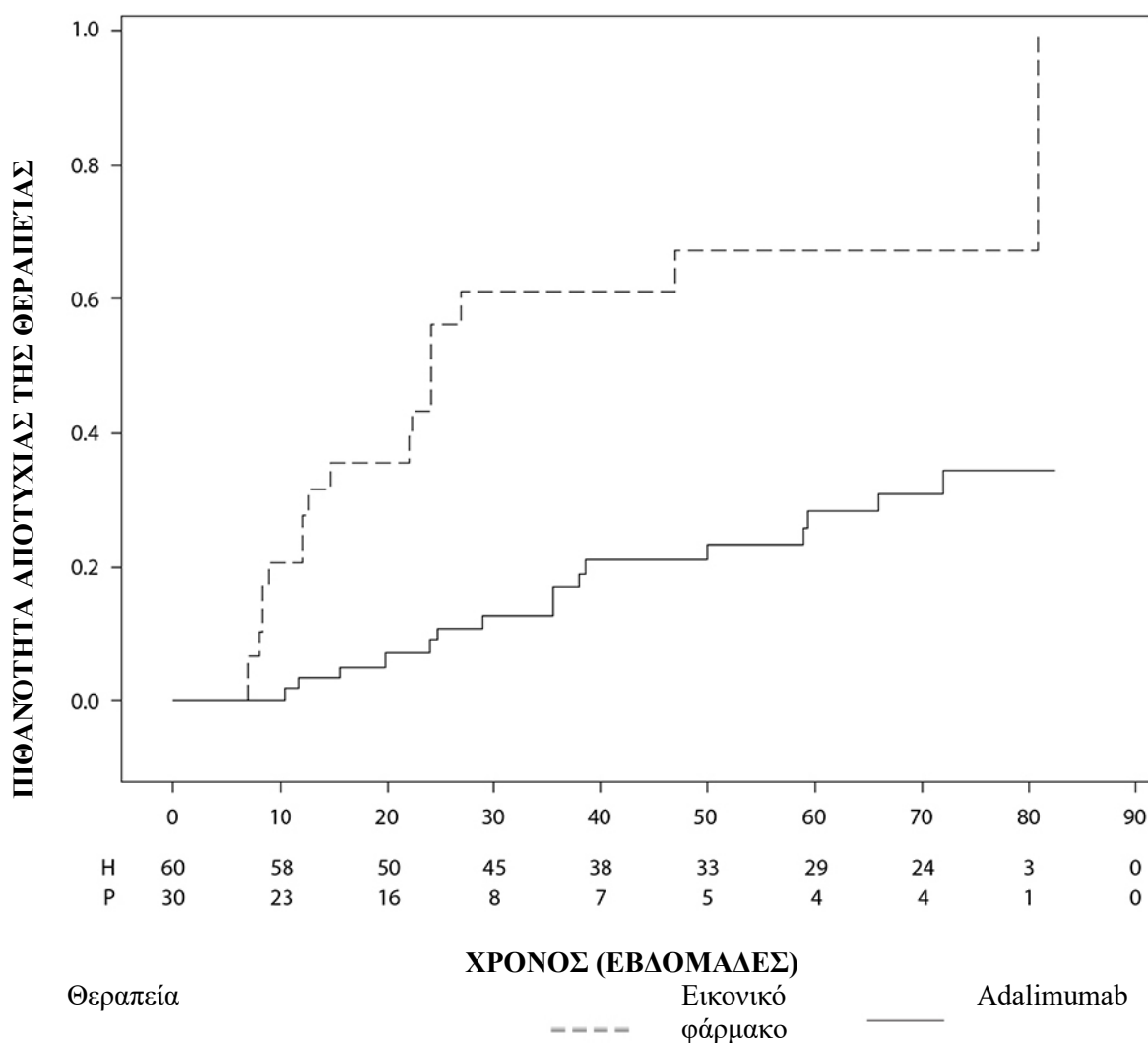
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά συγκαλυμμένη, ελεγχόμενη μελέτη 90 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως < 18 ετών με ενεργή μη-λοιμώδη πρόσθια ραγοειδίτιδα που σχετίζονταν με JIA, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο ή 20 mg adalimumab (εάν < 30 kg) ή 40 mg adalimumab (εάν \geq 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 καθορίζουν 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 συννοσηροτήτων, η μη επιτρεπόμενη χρήση συγχορηγούμενων φαρμάκων 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 3, $P < 0,0001$ 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 3: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην παιδιατρική μελέτη για τη ραγοειδίτιδα



Θεραπεία: Εικονικό φάρμακο (---) Adalimumab (—)

Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο (Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο),
 A = Adalimumab (Αριθμός ασθενών που διατρέχουν 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 υπολογίστηκε 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 (V_{ss}) 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 συγχωρηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 μg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα ελάχιστο 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.

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 και 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 (± SD) συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση την Εβδομάδα 68 ήταν 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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.

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 διαπυθική ιδρωταδενίτιδα, μία δόση 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 7 µε 8 µg/ml την εβδομάδα 2 και την εβδομάδα 4. Η μέση 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 συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μία 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 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 (\pm SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό που επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 4 ήταν $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ για ασθενείς ≥ 40 kg (160/80 mg) και $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ για ασθενείς < 40 kg (80/40 mg).

Για ασθενείς που έμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία τους, οι μέσες (\pm SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab την εβδομάδα 52 ήταν $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ για την ομάδα Τυπικής δόσης και $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ 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 (\pm SD) συγκέντρωση adalimumab στον ορό κατά την εβδομάδα 52 ήταν $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, εβδομαδιαία) και $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, εβδομαδιαία).

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, μία 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 $\mu\text{g/ml}$ κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Τα μέσα κατώτερα επίπεδα που παρατηρήθηκαν σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 8 $\mu\text{g/ml}$ σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσης βάσει βάρους 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 $5,01 \pm 3,28$ $\mu\text{g/ml}$ την Εβδομάδα 52. Για τους ασθενείς που λάμβαναν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα, η μέση (\pm SD) κατώτερη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση του adalimumab στον ορό ήταν $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$.

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 υποδεικνύουν 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, διαπητική ιδρωταδενίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn, ασθενείς με εφηβική διαπητική 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 PedACR 50 τεκμηριώθηκε. Η φαινομενική συγκέντρωση πλάσματος adalimumab που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας PedACR 50 ανταπόκρισης ήταν 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

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).

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 anti-adalimumab αντισώματα, 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 κυνομόλογους πιθήκους σε 0,30 και 100 mg/kg (9-17 πιθήκους/ομάδα) και δεν απέκαλυψε 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

Κιτρικό νάτριο
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδρική υδροχλωρική
Σορβιτόλη
Πολυσορβικό 20
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

42 μήνες

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 πέννας Imraldi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες μέχρι 25 °C για χρονικό διάστημα έως και 28 ημέρες. Η σύριγγα ή η συσκευή τύπου πέννας πρέπει να προστατεύεται από το φως, και να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα στην περίοδο των 28 ημερών.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Ενέσιμο διάλυμα 0,8 ml σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης (γυαλί τύπου I) με μια βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα, ένα άκαμπτο προστατευτικό βελόνας, ένα έμβολο από καουτσούκ (χλωροβουτυλικό), μια ράβδο εμβόλου, ένα κυρίως σώμα ασφαλείας και μια προεξοχή δακτύλου για χρήση από τον ασθενή.

Συσκευασίες:

- 1 προγεμισμένη σύριγγα με 2 επιθέματα αλκοόλης
- 2 προγεμισμένες σύριγγες καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης
- 4 προγεμισμένες σύριγγες καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης
- 6 προγεμισμένες σύριγγες καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

Ενέσιμο διάλυμα 0,8 ml σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μίας χρήσης για χρήση από τον ασθενή, η οποία περιέχει μια προγεμισμένη σύριγγα. Η σύριγγα εντός της συσκευής τύπου πέννας είναι κατασκευασμένη από γυαλί τύπου I με μια βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα, ένα άκαμπτο προστατευτικό βελόνας, ένα έμβολο από καουτσούκ (χλωροβουτυλικό).

Συσκευασίες:

- 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας με 2 επιθέματα αλκοόλης
- 2 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης
- 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης
- 6 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης

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

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

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

EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/17/1216/005

EU/1/17/1216/006

EU/1/17/1216/007

EU/1/17/1216/008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Αυγούστου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Απριλίου 2022

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

Imraldi 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο μίας 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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 20,0 mg σορβιτόλης.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).
Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Το Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS)

Το Imraldi ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας (ανάστροφης ακμής) σε εφήβους 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 Imraldi 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 Imraldi 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 των 6-mercaptopurine (6-MP) ή αζαθειοπρίνης (AZA), ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Το Imraldi 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 Imraldi θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νόσων για τις οποίες ενδείκνυται το Imraldi. Οι οφθαλμίατροι συνιστάται να συμβουλευούνται έναν ειδικό ιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με Imraldi (βλέπε παράγραφο 4.4). Η Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς που λαμβάνουν Imraldi.

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi, 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 Imraldi για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, από την ηλικία των 2 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 1). Το Imraldi χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Πίνακας 1 Δόση Imraldi 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

Η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε

αυτήν τη χρονική περίοδο.

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

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα από την ηλικία των 6 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 2). Το Imraldi χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το Imraldi μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Πίνακας 2. Δόση Imraldi για 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 μικρότερους των 6 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

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

Πίνακας 3 Δόση Imraldi 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 16^η εβδομάδα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση που ενδείκνυται επανάληψη της θεραπείας με Imraldi, 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.

Εφηβική διαπυνητική ιδρωταδενίτιδα (από την ηλικία των 12 ετών, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 30 kg)

Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες με το adalimumab σε έφηβους ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα.

Η δοσολογία του adalimumab σε αυτούς τους ασθενείς έχει προσδιοριστεί από φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και προσομοίωση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 80 mg την εβδομάδα 0 ακολουθούμενα από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχής γενομένης την εβδομάδα 1 με υποδόρια χορήγηση.

Σε έφηβους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα 40 mg του Imraldi κάθε δεύτερη εβδομάδα, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης στα 40 mg εβδομαδιαίως ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Η χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi, αν είναι απαραίτητο. Συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi ο ασθενής να χρησιμοποιεί καθημερινά τοπικό αντισηπτικό σαπούνι στις βλάβες της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας.

Η συνέχιση της θεραπείας πέραν των 12 εβδομάδων θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν βελτίωση εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, μπορεί να γίνει επανέναρξη του Imraldi κατά περίπτωση.

Το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροπρόθεσμης θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται περιοδικά (βλέπε δεδομένα για ενηλίκους στην παράγραφο 5.1).

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

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η συνιστώμενη δόση Imraldi για ασθενείς νόσο του Crohn, ηλικίας 6 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 4). Το Imraldi χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης. Το Imraldi μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Πίνακας 4 Δόση Imraldi για παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn

Βάρος σώματος ασθενούς	Αρχική δόση	Δόση συντήρησης ξεκινώντας την εβδομάδα 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg την Εβδομάδα 0 και 20 mg την Εβδομάδα 2 <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2 	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2 <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi για ασθενείς από 6 έως 17 ετών με ελκώδη κολίτιδα επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 5). Το Imraldi χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

Πίνακας 5. Δόση Imraldi για παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	Δόση επαγωγής	Δόση συντήρησης ξεκινώντας την εβδομάδα 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg την Εβδομάδα 0 (χορηγούμενα ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) και • 40 mg την Εβδομάδα 2 (χορηγούμενα ως μία ένεση των 40 mg) 	• 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg την Εβδομάδα 0 (χορηγούμενα ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες) και • 80 mg την Εβδομάδα 2 (χορηγούμενα ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) 	• 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

* Οι παιδιατρικοί ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν το Imraldi θα πρέπει να συνεχίζουν τη συνιστώμενη 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 Imraldi σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτήν την ένδειξη.

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

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

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

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

Πίνακας 6. Δόση Imraldi 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 Imraldi, 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 adalimumab σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

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

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

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

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

Για τους ασθενείς που χρειάζονται χορήγηση πλήρους δόσης 40 mg, είναι επίσης διαθέσιμη μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 40 mg και μια προγεμισμένη σύριγγα 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 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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi πριν από την έναρξη της αγωγής (βλέπε *Ευκαιριακές λοιμώξεις*).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Imraldi θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η χορήγηση του Imraldi 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 Imraldi σε ασθενείς με ένα ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

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. κεγχροειδούς) φυματίωσης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imraldi, 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 ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργού φυματίωσης δε θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία με Imraldi (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 Imraldi και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Η χρήση της αντιφυματικής προφυλακτικής θεραπείας θα πρέπει, επίσης, να εξεταστεί πριν την έναρξη του Imraldi 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 Imraldi.

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, επιδρώσεις, 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 Imraldi 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 Imraldi. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί στον έλεγχο για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, συνιστάται να συμβουλευούνται ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Imraldi 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 αντιική 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 Imraldi και να γίνει έναρξη με αποτελεσματική αντιική 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 συμπεριλαμβανομένης 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 Imraldi 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 Imraldi. 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 Imraldi 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. 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 Imraldi 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 T-, B-, NK 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 συνδεδεμένες 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 T-cell λεμφώματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Αυτός ο σπάνιος τύπος T-cell λεμφώματος έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος έχουν προκύψει σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγείται adalimumab ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη για φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Ο δυνητικός κίνδυνος με τον συνδυασμό αζαθειοπρίνης ή 6-μερκαπτοπουρίνη και adalimumab θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Imraldi (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 PUVA θα πρέπει να εξετάζονται για την ύπαρξη μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi. 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. 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 Imraldi. Διακοπή της θεραπείας με Imraldi 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 μία 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 παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab. Το Imraldi θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class I/II). Το Imraldi αντενδείκνυται στη μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το Imraldi θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Imraldi ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα το 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 χορήγηση με το Imraldi και έχει θετικά αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA, δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Imraldi (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 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 δε συνιστάται (βλέπε 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 (βλέπε 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 Imraldi 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 %). Μερικοί εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ιδιαίτερη προσοχή σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων επιστάται κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε «Εμβόλια» παραπάνω.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 20 mg σορβιτόλης σε κάθε φιαλίδιο. Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το 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».

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 Imraldi με anakinra δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών»).

Ο συνδυασμός του Imraldi με abatacept δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών»).

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 Imraldi.

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός (περίπου 2100) προοπτικά συλλεγμένων κυήσεων που εκτέθηκαν σε adalimumab έχοντας ως αποτέλεσμα την γέννηση ζώντων νεογνών με γνωστές εκβάσεις, περιλαμβάνοντας περισσότερες από 1500 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 (ΡΑ) ή νόσο του Crohn (CD) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με adalimumab τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 120 γυναίκες με ΡΑ 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 ΡΑ που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 5/74 (6,8%) στις γυναίκες με ΡΑ 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 ΡΑ 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, ελασσόνων 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 Imraldi μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ίλιγγος και διαταραχή της όρασης μπορεί να συμβούν μετά τη χορήγηση του Imraldi (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), ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, ψωρίαση, διαπητική 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 διπλής-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 (συμπεριλαμβανομένης 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, απομυελινοειδών συμβάντων κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος και αναφορές για συστηματικό ερυθματώδη 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 ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) 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 οργανικού συστήματος (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 αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται λοίμωξη κατώτερου και

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		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 ζώστηρας), 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
	Όχι συχνές	Νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται ιογενής μηνιγγίτιδα), ευκαιριακές λοιμώξεις και φυματίωση (συμπεριλαμβάνεται κοκκιδιοειδομύκωση, ιστοπλάσμωση και λοίμωξη από mycobacterium avium complex), βακτηριακές λοιμώξεις, λοιμώξεις των οφθαλμών, εκκολπωματίτιδα ¹⁾
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*	Συχνές	Καρκίνος του δέρματος εκτός μελανώματος (συμπεριλαμβάνεται βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και πλακώδες καρκίνωμα), καλοήγηες 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⁾ , αγγείτιδα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Σπάνιες	Αναφυλαξία ¹⁾
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Λιπίδια αυξημένα
	Συχνές	Υποκαλιαιμία, ουρικό οξύ αυξημένο, νάτριο αίματος μη φυσιολογικό, υπασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, υποφωσφοραιμία, 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 λαβυρίνθου	Συχνές	Τιγγος
	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 συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*	Συχνές	Άσθμα, δύσπνοια, βήχας
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή ¹⁾ , διάμεση πνευμονοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, υπεζωκοτική συλλογή ¹⁾
	Σπάνιες	Πνευμονική ίνωση ¹⁾
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	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	Νυκτερινοί ιδρώτες, 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 (συμπεριλαμβάνεται κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη)
	Όχι συχνές	Ραβδομύλυση, συστηματικός ερυθματώδης 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,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		πυρεξία ¹⁾
	Όχι συχνές	Φλεγμονή
Παρακλινικές εξετάσεις*	Συχνές	Διαταραχές της πήκτικότητας και αιμορραγικές (συμπεριλαμβάνεται χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής παρατεταμένος), θετικός έλεγχος αυτοαντισωμάτων (συμπεριλαμβάνεται αντίσωμα έναντι της διπλής έλικας του DNA), γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη
	Μη γνωστές	Αύξηση βάρους ²⁾
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Ανεπαρκής 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 την αδαλιμουμάμη 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 της αδαλιμουμάμης

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 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 ασθενή στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 1,46 ανά έτος ασθενή 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 ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 0,03 ανά έτος ασθενή 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 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 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 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 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, 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 ασθενείς-έτη μεταξύ 5.291 ασθενών που έλαβαν adalimumab έναντι 6,3 (3,4, 11,8) ανά 1.000 ασθενείς-έτη 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 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 3,2 (1,3, 7,6) ανά 1.000 ασθενείς-έτη 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 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95 % διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 0,7 (0,2, 2,7) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν τα ελεγχόμενα μέρη αυτών των μελετών και οι εν εξελίξει και ολοκληρωμένες ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μία μέση διάρκεια περίπου 3,3 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 6.427 ασθενών 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 ασθενείς-έτη και η παρατηρηθείσα συχνότητα του λεμφώματος είναι περίπου 1,3 ανά 1.000 ασθενείς-έτη.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003 μέχρι το Δεκέμβριο 2010, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφείσα συχνότητα των κακοηθειών είναι περίπου 2,7 ανά 1.000 ασθενείς-έτη θεραπείας. Η καταγραφείσα συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και τα λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,3 ανά 1000 ασθενείς-έτη θεραπείας, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος 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 3441 ασθενείς που έλαβαν adalimumab σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξαν κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου τύπου συστηματικού ερυθματώδους 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 $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 3,7 % των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,6 % των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες 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 $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 6,1 % των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,3 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αυξήσεις της ALT παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 2 έως < 4 ετών.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ ULN εμφανίστηκαν στο 2,6 % (5/192) των ασθενών, 4 εκ των οποίων λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλικά 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 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 διαπητική ιδρωταδενίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 16 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 0,3 % των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,6 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

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 $\geq 3 \times$ 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 adalimumab 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 $\geq 3 \times$ 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 με ενήλικες με νόσο του Crohn, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κακοήθεια ή σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό adalimumab και αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη 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 οποιοσδήποτε 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 Imraldi 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 IC₅₀ 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-πρωτεϊνών 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 διαπηνητική 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 στοιχειά 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 μήνες.

Η μελέτη RA I αξιολόγησε 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 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 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 ≥ 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/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 ≥ 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 στη μείωση σημείων, συμπτωμάτων και το 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 RA I, II και III και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR 20 στην εβδομάδα 24 ή 26. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA V ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση κατά ACR 50 στην εβδομάδα 52. Η μελέτη 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 8.

Πίνακας 8
ACR ανταποκρίσεις σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο
(Ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	Μελέτη RA I ^{a**}		Μελέτη RA II ^{a**}		Μελέτη RA III ^{a**}	
	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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 μήνες	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 μήνες	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 μήνες	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 μήνες	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

^a Μελέτη RA I στις 24 εβδομάδες, μελέτη RA II στις 26 εβδομάδες και μελέτη RA III στις 24 και 52 εβδομάδες

^β 40 mg adalimumab χορηγούμενο ανά δεύτερη εβδομάδα

^γ MTX = μεθοτρεξάτη

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

-Δεν εφαρμόζεται

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 παρακολούθηθηκαν 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 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 και τη μονοθεραπεία με adalimumab στην εβδομάδα 52 και οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν στην εβδομάδα 104 (βλέπε Πίνακα 9).

Πίνακας 9
ACR ανταποκρίσεις στη μελέτη RA V
(Ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/ MTX N = 268	p-value ^a	p-value ^b	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

^a 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

^b 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 παρακολούθηθηκαν 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.

Στην εβδομάδα 52, το 42,9 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab /μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 < 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 (JSN). 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 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 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 10
Μέσες ακτινολογικές αλλαγές μετά τους 12 μήνες στη μελέτη RA III

	Εικονικό φάρμακο/MTX ^a	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

^a μεθοτρεξάτη

^β 95 % διάστημα εμπιστοσύνης για τις διαφορές στις βαθμολογίες μεταξύ μεθοτρεξάτης και adalimumab.

^γ Βασίζεται σε ανάλυση κατά σειρά μεγέθους

^δ Στένωση του μεσαρθρίου 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
Μέσες ακτινολογικές αλλαγές στην 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 $\leq 0,5$) 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 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 ασθενή 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 το 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 και το adalimumab στην 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 ενηλίκων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας (≥ 10 % 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 μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη (μελέτη ψωρίασης III).

Η μελέτη ψωρίασης I (REVEAL) αξιολόγησε 1.212 ασθενείς σε τρεις περιόδους θεραπείας. Στην περίοδο A, 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 PASI score τουλάχιστον κατά 75 % σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα) συμπεριλήφθηκαν στην περίοδο B και έλαβαν ανοιχτή θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι ασθενείς που διατήρησαν ανταπόκριση \geq PASI 75 την εβδομάδα 33 και είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ενεργό θεραπεία την περίοδο A, επανατυχαιοποιήθηκαν την Περίοδο Γ, ώστε να λάβουν είτε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ή 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 PGA κυμάνθηκαν από “μέτρια” (53 % των ασθενών που συμμετείχαν) έως “σοβαρή” (41 %) έως “πολύ σοβαρή” (6 %).

Η μελέτη II 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 \geq PASI 50 την εβδομάδα 8 και /ή την 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 μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης, όπου το adalimumab χορηγήθηκε για τουλάχιστον 108 επιπλέον εβδομάδες.

Στις μελέτες ψωρίασης I και II, 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 12 και 13).

Πίνακας 12
Μελέτη ψωρίασης I (REVEAL) -
αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	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

^a 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 13
Μελέτη ψωρίασης II (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 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 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 σοβαρή 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 ασφαλείας 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 μία 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 μία 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 14). Το adalimumab κατέδειξε όφελος της θεραπείας σε ασθενείς με ψωριασική ονυχία με διαφορετικές εκτάσεις δερματικών βλαβών ($BSA \geq 10\%$ (60 % των ασθενών) και $BSA < 10\%$ και $\geq 5\%$ (40 % των ασθενών)).

Πίνακας 14
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 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F καθαρό/ελάχιστο και βελτίωση ≥ 2 βαθμούς (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Ποσοστιαία μεταβολή του δείκτη NAPSI για όλο το νύχι (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a 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.

Διαπηνητική ιδρωταδενίτιδα ενηλίκων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε τυχαίοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή διαπηνητική ιδρωταδενίτιδα (HS) που ήταν ανθεκτικοί, είχαν αντένδειξη ή εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον μια 3-μηνη περίοδο συστηματικής αντιβιοτικής θεραπευτικής αγωγής. Οι ασθενείς στις μελέτες HS-I και HS-II είχαν νόσο Hurley Σταδίου II ή III με τουλάχιστον 3 αποστήματα ή φλεγμονώδη οζίδια.

Η μελέτη HS-I (PIONEER I) αξιολόγησε 307 ασθενείς σε δύο περιόδους θεραπείας. Στην Περίοδο A, 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 A επανατυχαίοποιήθηκαν στην Περίοδο B 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 τυχαίοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο την Περίοδο A, έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα στην Περίοδο B.

Η μελέτη HS-II (PIONEER II) αξιολόγησε 326 ασθενείς σε δύο περιόδους θεραπείας. Στην Περίοδο A, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 160 mg την εβδομάδα 0 και 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 A επανατυχαίοποιήθηκαν στην Περίοδο B 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 τυχαίοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο την Περίοδο A, έλαβαν εικονικό φάρμακο στην Περίοδο B.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες HS-I και HS-II είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης στην οποία χορηγούνταν adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα. Η μέση έκθεση σε ολόκληρο τον πληθυσμό του adalimumab 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-βάθμια κλίμακα.

Την εβδομάδα 12, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab πέτυχε HiSCR έναντι αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 12, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών της μελέτης HS-II παρουσίασαν κλινικά σημαντική μείωση του συνδεόμενου με τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα άλγους (βλέπε 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
Αποτελεσματικότητα στις 12 εβδομάδες, μελέτες HS I και II

	Μελέτη HS I		Μελέτη HS II	
	Εικονικό φάρμακο	40 mg Adalimumab κάθε εβδομάδα	Εικονικό φάρμακο	40 mg Adalimumab 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 του δερματικού άλγους ^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 αρχική τιμή αξιολόγησης του συνδεόμενου με τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα άλγους του δέρματος ≥ 3 , με βάση την Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης 0-10, όπου 0 = χωρίς άλγος, 10 = αφόρητο άλγος στο δέρμα

Η θεραπεία με 40 mg adalimumab 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 σε 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 σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία και έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 16).

Πίνακας 16

Ποσοστό ασθενών^α που πέτυχαν HiSCR^β τις εβδομάδες 24 και 36 αφού τυχαιοποιήθηκαν πάλι σε θεραπεία μετά από εβδομαδιαία λήψη adalimumab έως την εβδομάδα 12

	Εικονικό φάρμακο (διακοπή θεραπείας) N = 73	40 mg Adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 70	40 mg Adalimumab κάθε εβδομάδα N = 70
Εβδομάδα 2 4	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Εβδομάδα 3 6	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^α Ασθενείς με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση σε adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας

^β Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια που ορίζονται από το πρωτόκολλο για την απώλεια της ανταπόκρισης ή την απουσία βελτίωσης υποχρεώθηκαν να διακόψουν τη συμμετοχή τους στις μελέτες και συμπεριλήφθηκαν στους μη ανταποκρινόμενους

Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση κατά 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 πιο μακροπρόθεσμη θεραπεία με adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως για 96 εβδομάδες δεν παρουσίασε νέα ευρήματα ασφάλειας.

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 τη χορήγηση adalimumab 40 mg την εβδομάδα επέστρεψε σε επίπεδα όμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν πριν από τη λήψη του εικονικού φαρμάκου (56,0 %).

Νόσος του Crohn ενηλίκων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πάνω 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. Συγχρόνηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπηκαν και το 80 % των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από τις παραπάνω αγωγές.

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 17.

Πίνακας 17
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 p-τιμές 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 18. 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 στην εβδομάδα 56.

Πίνακας 18
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 ^a	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 ^a	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

^a Από αυτούς οι οποίοι λάμβαναν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της μελέτης

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην 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 παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 3 χρόνια της θεραπείας ανοικτής επέκτασης (open-label) 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 για τη νόσο του Crohn, 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 στις 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 ορίστηκε 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 19). Και οι δύο μελέτες έδειξαν μια πρόιμη και παρατεταμένη επίδραση του adalimumab επί του ποσοστού αποτυχίας της θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Σχήμα 1).

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

Ανάλυση θεραπεία	N	Αποτυχία N (%)	Διάμεσος χρόνος αποτυχίας (μήνες)	HR ^a	CI 95 % για HR ^a	τιμή p^b
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στην 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 στην 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)	ΔΕ ^γ	0,57	0,39, 0,84	0,004

Σημείωση: Η Αποτυχία της Θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 6 (μελέτη UV I), ή στην ή μετά την εβδομάδα 2 (μελέτη UV II), μετρήθηκε ως γεγονός. 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

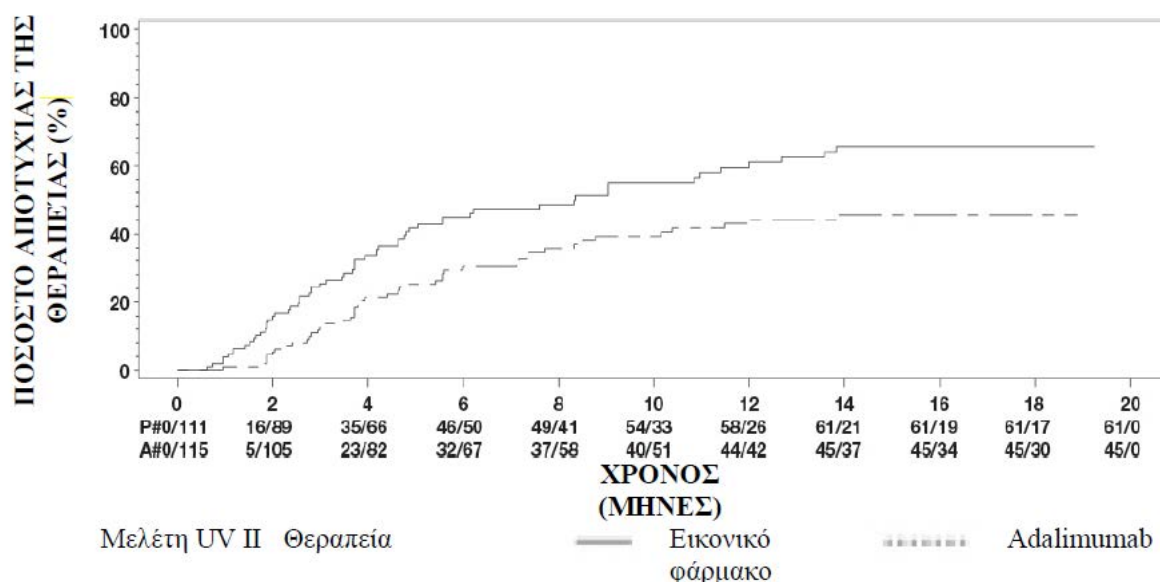
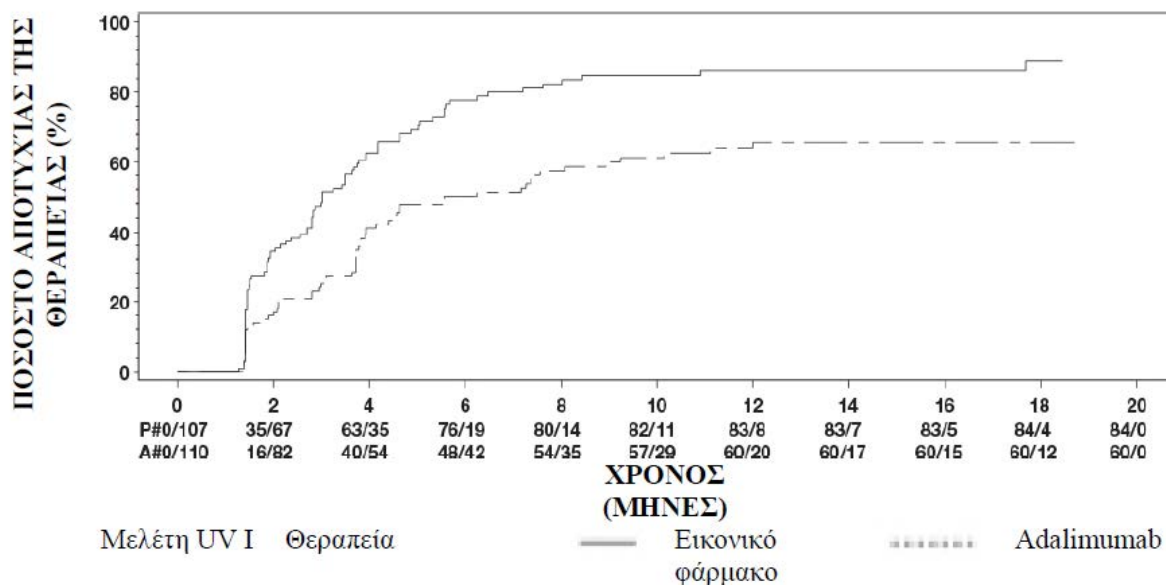
^b 2-όψεων τιμή P από τη δοκιμασία log rank

^γ ΔΕ = δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που διέτρεχαν κίνδυνο είχαν ένα συμβάν

Σχήμα 1

Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά

την εβδομάδα 6 (Μελέτη UV I) ή 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 \leq 0,5+, βαθμολόγηση VH \leq 0,5+) με ταυτόχρονη χορήγηση δόσης στεροειδούς \leq 7,5 mg ημερησίως, και 178 (66,2 %) ήταν σε ύφεση χωρίς στεροειδή. Η BCVA είτε βελτιώθηκε είτε διατηρήθηκε (< αλλοίωση 5 γραμμμάτων) στο 88,6 % των οφθαλμών την εβδομάδα 78. Τα δεδομένα πέραν της εβδομάδας 78 γενικώς συμβάδίζουν 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

Ενδέχεται να σχηματιστούν αντισώματα έναντι του adalimumab κατά τη διάρκεια της θεραπείας με adalimumab. Ο σχηματισμός αντισωμάτων anti-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 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 μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 171 παιδιά (4-17 ετών) με πολυαρθρική ΝΙΑ. 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 χορήγηση του φαρμάκου μελέτης. Οι ασθενείς παρέμειναν σε σταθερές δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και / ή πρεδνιζόνης ($\leq 0,2$ 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 ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση που έλαβαν κατά τη φάση OL LI παρουσιάζεται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20
Κατανομή ασθενών ανά ηλικία και δόση adalimumab που έλαβαν στη φάση OL LI

Ηλικιακή ομάδα	Αριθμός ασθενών στην 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 Paediatric ACR 30 την εβδομάδα 16 ήταν επιλέξιμοι προς τυχαίοποίηση 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 $\geq 30\%$ από την έναρξη σε ≥ 3 από 6 Paediatric 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 Paed ACR 30 στη μελέτη πολυαρθρικής NIA

Σκέλος	MTX		Χωρίς MTX	
Φάση	OL-LI 16 εβδομάδες			
Ανταποκρίσεις κατά Paed 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 Paed 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 στην εβδομάδα 16 (n = 144), οι ανταποκρίσεις κατά Paediatric 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 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 (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, 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.

Στην εβδομάδα 12 και εβδομάδα 24, η ανταπόκριση Paed ACR 30 ήταν 93,5 % και 90,0 %, αντίστοιχα, με τη χρήση της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων. Τα ποσοστά των ασθενών με Paed 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 (Paed ACR 30) την εβδομάδα 24 (n = 27 από 30 ασθενείς), οι ανταποκρίσεις στο Paed ACR 30 διατηρήθηκαν για διάστημα έως 60 εβδομάδες 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/m² 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/m² 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 πλειοψηφία 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 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 από PGA ≥ 4 ή > 20 % BSA ή > 10 % BSA με πολύ παχιές βλάβες ή PASI ≥ 20 ή ≥ 10 με προσβολή κλινικά 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 22
Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας - αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 38
PASI 75^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: καθαρό /ελάχιστο^γ	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = μεθοτρεξάτη

^b 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 παρακολούθηθηκαν 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.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες με το adalimumab σε έφηβους ασθενείς με 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 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 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 ή στην Τυπική Δόση θεραπείας συντήρησης όπως φαίνεται στον Πίνακα 23.

Πίνακας 23
Δόση 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 24. Τα ποσοστά διακοπής των κορτικοστεροειδών ή των ανοσοτροποποιητικών παρουσιάζονται στον Πίνακα 25.

Πίνακας 24
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 25
Μελέτη παιδιατρικής CD
Διακοπή κορτικοστεροειδών ή ανοσοτροποποιητικών και σύγκριση συριγγίων

	Τυπική δόση 40/20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Χαμηλή δόση 20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	τιμή p¹
Διακοπή κορτικοστεροειδών	N = 33	N = 38	
Εβδομάδα 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Εβδομάδα 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Διακοπή ανοσοτροποποιητικών²	N = 60	N = 57	
Εβδομάδα 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Σύγκριση συριγγίων³	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 μπορεί να διακοπεί μόνο κατά ή μετά την εβδομάδα 26, κατά την κρίση του ερευνητή, αν ο ασθενής πέτυχε 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 του Δείκτη Μάζας Σώματος και της ταχύτητας 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 ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή σε 93 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 5 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 με υποβαθμολογία ενδοσκόπησης από 2 έως 3 βαθμούς, επιβεβαιωμένη μέσω κεντρικής ερμηνείας της 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. Στους ασθενείς που

λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την εισαγωγή στη μελέτη, επιτράπηκε η σταδιακή μείωση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή μετά την Εβδομάδα 4.

Στην περίοδο αρχικής δόσης της μελέτης, 77 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 στη λήψη διπλά τυφλής θεραπείας με adalimumab σε αρχική δόση 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2, 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. Αμφότερες οι ομάδες έλαβαν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 6. Μετά από τροποποίηση στον σχεδιασμό της μελέτης, οι υπόλοιποι 16 ασθενείς που εγγράφηκαν στην αρχική περίοδο έλαβαν ανοικτή θεραπεία με adalimumab στην αρχική δόση των 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2.

Την Εβδομάδα 8, 62 ασθενείς που επέδειξαν κλινική ανταπόκριση κατά την επιμέρους βαθμολογία Mayo (PMS, οριζόμενη ως μείωση της PMS ≥ 2 βαθμούς και $\geq 30\%$ σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα) τυχαιοποιήθηκαν ισομερώς στη λήψη διπλά τυφλής θεραπείας συντήρησης με adalimumab σε δόση 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα ή δόσης συντήρησης 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα. Πριν από την τροποποίηση στον σχεδιασμό της μελέτης, 12 ακόμα ασθενείς που επέδειξαν κλινική ανταπόκριση κατά PMS τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου, αλλά δεν συμπεριλήφθηκαν στην επιβεβαιωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Ως έξαρση της νόσου ορίστηκε αύξηση στην PMS τουλάχιστον 3 βαθμών (για ασθενείς με PMS 0 έως 2 την Εβδομάδα 8), τουλάχιστον 2 βαθμών (για ασθενείς με PMS 3 έως 4 την Εβδομάδα 8) ή τουλάχιστον 1 βαθμού (για ασθενείς με PMS 5 έως 6 την Εβδομάδα 8).

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για την έξαρση της νόσου από την Εβδομάδα 12 και μετά τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη νέας αρχικής δόσης 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) ή δόσης 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) και συνέχισαν να λαμβάνουν το αντίστοιχο σχήμα δόσης συντήρησης εφεξής.

Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η κλινική ύφεση κατά PMS (οριζόμενη ως PMS ≤ 2 και χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) την Εβδομάδα 8 και η κλινική ύφεση κατά FMS (πλήρης βαθμολογία Mayo) (οριζόμενη ως βαθμολογία Mayo ≤ 2 και χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) την Εβδομάδα 52 στους ασθενείς που επέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά PMS την Εβδομάδα 8. Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης κατά PMS την Εβδομάδα 8 για τους ασθενείς σε έκαστη των δύο διπλά τυφλών ομάδων αρχικής δόσης του adalimumab παρέχονται 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 (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0, εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2 ^β Adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2 ^γ Μη συμπεριλαμβανομένης της ανοικτής αρχικής δόσης adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2 Σημείωση 1: Αμφότερες οι ομάδες αρχικής δόσης έλαβαν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 6 Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι δεν πληρούσαν το καταληκτικό σημείο		

Την Εβδομάδα 52, αξιολογήθηκε η κλινική ύφεση κατά FMS στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, η κλινική ύφεση κατά FMS (οριζόμενη ως μείωση στη βαθμολογία Mayo ≥ 3 βαθμούς και $\geq 30\%$ από τις αρχικές τιμές) στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, η επούλωση του βλεννογόνου (οριζόμενη ως υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo ≤ 1) στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, η κλινική ύφεση κατά FMS στους ασθενείς που παρουσίαζαν ύφεση την Εβδομάδα 8 και το ποσοστό ασθενών σε ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή κατά FMS στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab στις διπλά τυφλές μέγιστες δόσεις συντήρησης των 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (0,6 mg/kg) και των 40 mg κάθε εβδομάδα (0,6 mg/kg) (Πίνακας 27).

Πίνακας 27
Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα στις 52 εβδομάδες

	Adalimumab^a μέγιστη δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 31	Adalimumab^b μέγιστη δόση 40 mg κάθε εβδομάδα N = 31
Κλινική ύφεση στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Κλινική ανταπόκριση στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Επούλωση του βλεννογόνου στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Κλινική ύφεση στους ασθενείς που παρουσίαζαν 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 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα ^γ Σε ασθενείς που λάμβαναν συγχωρηγούμενα κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη Σημείωση: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 52 ή εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία νέας αρχικής δόσης ή θεραπεία συντήρησης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες για τα καταληκτικά σημεία της Εβδομάδας 52		

Τα επιπρόσθετα διερευνητικά καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την κλινική ανταπόκριση κατά τον δείκτη ενεργότητας παιδιατρικής ελκώδους κολίτιδας (PUCAI) (οριζόμενη ως μείωση στον PUCAI ≥ 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 καταληκτικών σημείων κατά PUCAI

	Εβδομάδα 8	
	Adalimumab^a 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 που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Κλινική ανταπόκριση κατά PUCAI στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a Adalimumab 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
^β Adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2
^γ Μη συμπεριλαμβανομένης της ανοικτής αρχικής δόσης adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2
^δ Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα
^ε Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα
 Σημείωση 1: Αμφότερες οι ομάδες αρχικής δόσης έλαβαν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 6
 Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι δεν πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία
 Σημείωση 3: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 52 ή εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία νέας αρχικής δόσης ή θεραπεία συντήρησης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες για τα καταληκτικά σημεία της Εβδομάδας 52

Από τους ασθενείς υπό θεραπεία με adalimumab που έλαβαν θεραπεία νέας αρχικής δόσης κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, 2/6 (33%) επέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά FMS την Εβδομάδα 52.

Ποιότητα ζωής

Για τις ομάδες που λάμβαναν θεραπεία με adalimumab, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από τις αρχικές τιμές όσον αφορά την IMPACT III και τις βαθμολογίες παραγωγικότητας στην εργασία και αδυναμίας διεκπεραίωσης δραστηριοτήτων (WPAI) κατά τον φροντιστή. Για τις ομάδες που λάμβαναν adalimumab, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) στην ταχύτητα ύψους σε σχέση με τις αρχικές τιμές και για τους ασθενείς που λάμβαναν την υψηλή δόση συντήρησης με μέγιστη τιμή τα 40 mg (0,6 mg/kg) κάθε εβδομάδα, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) στον δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

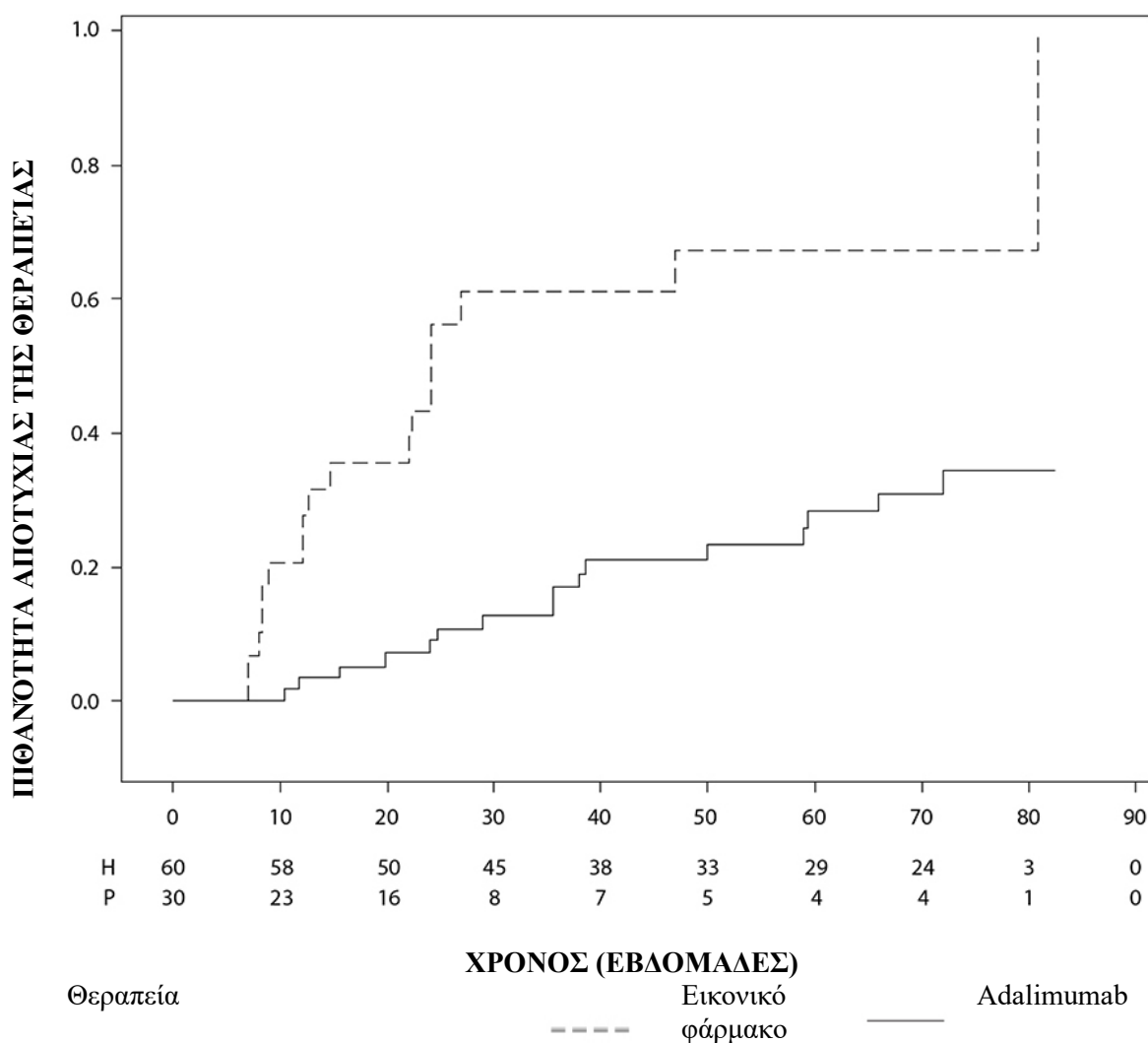
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά συγκαλυμμένη, ελεγχόμενη μελέτη 90 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως < 18 ετών με ενεργή μη-λοιμώδη πρόσθια ραγοειδίτιδα που σχετίζονταν με JIA, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο ή 20 mg adalimumab (εάν < 30 kg) ή 40 mg adalimumab (εάν \geq 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 καθορίζουν 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 συννοσηροτήτων, η μη επιτρεπόμενη χρήση συγχορηγούμενων φαρμάκων 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 το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην παιδιατρική μελέτη για τη ραγοειδίτιδα



Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο (Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο),
A = Adalimumab (Αριθμός ασθενών που διατρέχουν 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 και 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 $8,8 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ για το adalimumab χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και $11,8 \pm 4,3$ $\mu\text{g/ml}$ 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 (\pm SD) συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση adalimumab ήταν περίπου $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (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) ή στην Χαμηλή δόση (20/10 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) σε ομάδες θεραπείας συντήρησης με βάση το σωματικό τους βάρος. Οι μέσες (\pm SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό που επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 4 ήταν $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ για ασθενείς ≥ 40 kg (160/80 mg) και $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ για ασθενείς < 40 kg (80/40 mg).

Για ασθενείς που έμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία τους, οι μέσες (\pm SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab την εβδομάδα 52 ήταν $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ για την ομάδα Τυπικής δόσης και $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ 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 (\pm SD) συγκέντρωση adalimumab στον ορό κατά την εβδομάδα 52 ήταν $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, εβδομαδιαία) και $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (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 υποδεικνύουν 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 PedACR 50 τεκμηριώθηκε. Η φαινομενική συγκέντρωση πλάσματος adalimumab που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας PedACR 50 ανταπόκρισης ήταν 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

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 $\mu\text{g/ml}$ 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 υπολογίστηκε 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 (V_{ss}) 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 κυμαίνονταν 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 συγχωρηγούμενης 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 adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Σε ενήλικες ασθενείς με διαπητική ιδρωταδενίτιδα, μία δόση 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 7 με 8 μg/ml την εβδομάδα 2 και την εβδομάδα 4. Η μέση 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 συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 μg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μία 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.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσης βάσει βάρους 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 $5,01 \pm 3,28$ μg/ml την Εβδομάδα 52. Για τους ασθενείς που λάμβαναν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα, η μέση (\pm SD) κατώτερη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση του adalimumab στον ορό ήταν $15,7 \pm 5,60$ 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, διαπητική ιδρωταδενίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn, ασθενείς με εφηβική διαπητική 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 anti-adalimumab αντισώματα, 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 κυνομόλογους 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 τροφκικών και την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε τροφκικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδρική υδροχλωρική
Σορβιτόλη
Πολυσορβικό 20
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει 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 το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί του για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο μίας χρήσης (γυαλί τύπου I) με πόματα εισχώρησης από καουτσούκ, κρίκους αλουμινίου και αποσπώμενα καλύμματα.

1 συσκευασία 2 κουτιών, καθεμία εκ των οποίων περιλαμβάνει:
1 φιαλίδιο (στείρο διάλυμα 0,8 ml), 1 κενή αποστειρωμένη σύριγγα για ένεση, 1 βελόνα,
1 προσαρμογέα φιαλιδίου και 2 επιθέματα αλκοόλης.

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

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1216/009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Αυγούστου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Απριλίου 2022

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

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε 0,4 ml μίας εφάπαξ δόσης προγεμισμένης σύριγγας περιέχει 40 mg adalimumab.

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε 0,4 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(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει έκδοχο(α) με γνωστή δράση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)
Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Imraldi 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 Imraldi μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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).

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

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

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Imraldi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων 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 (ΜΣΑΦ).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS)

Το Imraldi ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας (ανάστροφης ακμής) σε ενήλικες και εφήβους 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 των 6-mercaptopurine (6-MP) ή αζαθειοπρίνης (AZA) ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Το Imraldi 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 των 6-mercaptopurine (6-MP) ή αζαθειοπρίνης (AZA), ή οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη για τέτοιες θεραπείες.

Ραγοειδίτιδα

Το Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi θα πρέπει να αρχίσει και να παρακολουθείται από ειδικευμένους γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νόσων για τις οποίες ενδείκνυται το Imraldi. Οι οφθαλμίατροι συνιστάται να συμβουλευονται έναν ειδικό ιατρό πριν την έναρξη της θεραπείας με Imraldi (βλέπε παράγραφο 4.4). Η Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς που λαμβάνουν Imraldi.

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

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

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

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

Τα γλυκοκορτικοειδή, τα σαλικυλικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ή τα αναλγητικά μπορούν να συνεχισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Imraldi. 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 Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μπορεί να ωφεληθούν από μια αύξηση στη δόση της τάξεως των 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.

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

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν 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 Imraldi για ενήλικες ασθενείς είναι μία αρχική δόση των 80 mg μέσω υποδόριας έγχυσης, ακολουθούμενη από 40 mg μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά την 16^η 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 Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μπορεί να ωφεληθούν από μια αύξηση στη δόση 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.

Διαπηνητική ιδρωταδενίτιδα

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για το Imraldi σε ενήλικες ασθενείς με διαπυθητική ιδρωταδενίτιδα (HS) είναι αρχικά 160 mg την Ημέρα 1 (χορηγούμενα ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία μέρα 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 Imraldi μπορεί να συνεχισθεί η χρήση αντιβιοτικών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi ο ασθενής συνιστάται να χρησιμοποιεί σε καθημερινή βάση ένα τοπικό αντισηπτικό σαπούνι στις βλάβες της διαπυθητικής ιδρωταδενίτιδας.

Η συνέχιση της θεραπείας μετά τη 12^η 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 με Imraldi 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).

Νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο αρχικό δοσολογικό σχήμα για το Imraldi σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο του Crohn είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Στην περίπτωση που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (χορηγούμενη ως τέσσερις εγχύσεις των 40 mg σε μία μέρα 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 την αρχική θεραπεία, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση. Εναλλακτικά, εάν ένας ασθενής έχει διακόψει το Imraldi και τα σημεία και συμπτώματα της νόσου επανεμφανιστούν, το Imraldi 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 μειωμένη κλινική ανταπόκριση στο Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δόσης σε 40 mg Imraldi 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.

Ελκώδης κολίτιδα

Το συνιστώμενο αρχικό δοσολογικό σχήμα για το Imraldi 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 εφόδου, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια έγχυση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η δόση των κορτικοστεροειδών μπορεί να διακοπεί σταδιακά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της κλινικής πρακτικής.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν μείωση της κλινικής ανταπόκρισης στο Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ενδέχεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δόσης σε 40 mg Imraldi 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 Imraldi δεν θα πρέπει να συνεχιστεί σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Ραγοειδίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi για ενήλικες ασθενείς με ραγοειδίτιδα είναι μία αρχική δόση 80 mg, ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στην έναρξη θεραπείας με Imraldi σε μονοθεραπεία. Η θεραπεία με Imraldi 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 Imraldi.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται μόνο ως δόση των 40 mg. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν δόση χαμηλότερη της πλήρους δόσης των 40 mg. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα ιδιοσκευάσματα τα οποία προσφέρουν αυτήν την επιλογή.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα από την ηλικία των 2 ετών

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

Πίνακας 1. Δόση Imraldi 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

Η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε

αυτήν τη χρονική περίοδο.

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

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi για ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα από την ηλικία των 6 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 2). Το Imraldi χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το Imraldi μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

Πίνακας 2. Δόση Imraldi για 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 μικρότερους των 6 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

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

Πίνακας 3. Δόση Imraldi 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 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 16^η εβδομάδα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά σε όποιον ασθενή δεν ανταποκρίνεται μέσα σε αυτήν τη χρονική περίοδο.

Σε περίπτωση που ενδείκνυται επανάληψη της θεραπείας με Imraldi, 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.

Εφηβική διαπυνητική ιδρωταδενίτιδα (από την ηλικία των 12 ετών, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 30 kg)

Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες με το adalimumab σε έφηβους ασθενείς με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα. Η δοσολογία του adalimumab σε αυτούς τους ασθενείς έχει προσδιοριστεί από φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και προσομοίωση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 80 mg την εβδομάδα 0 ακολουθούμενα από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχής γενομένης την εβδομάδα 1 με υποδόρια χορήγηση.

Σε έφηβους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα 40 mg του Imraldi κάθε δεύτερη εβδομάδα, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης στα 40 mg εβδομαδιαίως ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Η χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi, αν είναι απαραίτητο. Συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi ο ασθενής να χρησιμοποιεί καθημερινά τοπικό αντισηπτικό σαπούνι στις βλάβες της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας.

Η συνέχιση της θεραπείας πέραν των 12 εβδομάδων θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν βελτίωση εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, μπορεί να γίνει επανέναρξη του Imraldi κατά περίπτωση.

Το όφελος και ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης μακροπρόθεσμης θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται περιοδικά (βλέπε δεδομένα για ενηλίκους στην παράγραφο 5.1).

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

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η συνιστώμενη δόση Imraldi για ασθενείς νόσο του Crohn, ηλικίας 6 έως 17 ετών, επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 4). Το Imraldi χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης. Το Imraldi μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή μορφές ανάλογα με τις εξατομικευμένες θεραπευτικές ανάγκες.

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

Βάρος σώματος ασθενούς	Αρχική δόση	Δόση συντήρησης ξεκινώντας την εβδομάδα 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg την Εβδομάδα 0 και 20 mg την Εβδομάδα 2 <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2	20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 2 <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi για ασθενείς από 6 έως 17 ετών με ελκώδη κολίτιδα επιλέγεται βάσει του βάρους σώματος του ασθενούς (Πίνακας 5). Το Imraldi χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης.

Πίνακας 5. Δόση Imraldi για παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Βάρος σώματος ασθενούς	Δόση επαγωγής	Δόση συντήρησης ξεκινώντας την εβδομάδα 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg την Εβδομάδα 0 (χορηγούμενα ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα) και• 40 mg την Εβδομάδα 2 (χορηγούμενα ως μία ένεση των 40 mg)	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg την Εβδομάδα 0 (χορηγούμενα ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ανά ημέρα για δύο διαδοχικές ημέρες) και• 80 mg την Εβδομάδα 2 (χορηγούμενα ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα)	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

* Οι παιδιατρικοί ασθενείς που γίνονται 18 ετών ενώ λαμβάνουν το Imraldi θα πρέπει να συνεχίζουν τη συνιστώμενη 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 Imraldi σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτήν την ένδειξη.

Το Imraldi μπορεί να διατεθεί σε άλλες περιεκτικότητες και/ή 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 ραγοειδίτιδα

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

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

Πίνακας 6. Δόση Imraldi 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 Imraldi, 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 adalimumab σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

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

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

Τρόπος χορήγησης

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

Για τους ασθενείς που χρειάζονται χορήγηση πλήρους δόσης 40 mg είναι διαθέσιμες μια προγεμισμένη σύριγγα και μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

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 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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi πριν από την έναρξη της αγωγής (βλέπε *Ευκαιριακές λοιμώξεις*).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Imraldi θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η χορήγηση του Imraldi 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 Imraldi σε ασθενείς με ένα ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με προϋπάρχουσες καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συγχωρηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

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. κεγχροειδούς) φυματίωσης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imraldi, 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 υπόψη τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης, ειδικά στους σοβαρά νοσούντες ή στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση διάγνωσης ενεργού φυματίωσης δε θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία με Imraldi (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 Imraldi και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Η χρήση της αντιφυματικής προφυλακτικής θεραπείας θα πρέπει, επίσης, να εξεταστεί πριν την έναρξη του Imraldi 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 Imraldi.

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, επιδρώσεις, 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 Imraldi 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 Imraldi. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί στον έλεγχο για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, συνιστάται να συμβουλευούνται ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β.

Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β οι οποίοι απαιτούν θεραπεία με Imraldi 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 αντιική 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 Imraldi και να γίνει έναρξη με αποτελεσματική αντιική 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 συμπεριλαμβανομένης 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 Imraldi 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 Imraldi. 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 Imraldi 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. 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 Imraldi 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 T-, B-, NK 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 συνδεδεμένες 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 T-cell λεμφώματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab. Αυτός ο σπάνιος τύπος T-cell λεμφώματος έχει πολύ επιθετική πορεία και είναι συνήθως θανατηφόρος. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος έχουν προκύψει σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγείται adalimumab ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη για φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Ο δυνητικός κίνδυνος με τον συνδυασμό αζαθειοπρίνης ή 6-μερκαπτοπουρίνη και adalimumab θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Imraldi (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 PUVA θα πρέπει να εξετάζονται για την ύπαρξη μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

με Imraldi. 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. 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 Imraldi. Διακοπή της θεραπείας με Imraldi 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 μία 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 παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab. Το Imraldi θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class I/II). Το Imraldi αντενδείκνυται στη μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με το Imraldi θα πρέπει να διακόπτεται σε

ασθενείς που αναπτύσσουν νέα συμπτώματα ή εμφανίζουν επιδείνωση συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτοάνοσες διεργασίες

Η θεραπεία με Imraldi ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα το 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 χορήγηση με το Imraldi και έχει θετικά αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA, δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με Imraldi (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 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 δε συνιστάται (βλέπε 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 (βλέπε 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 Imraldi 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 %). Μερικοί εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ιδιαίτερη προσοχή σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων εφιστάται κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε «Εμβόλια» παραπάνω.

Έκδοχα με γνωστή δράση

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

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 Imraldi με anakinra δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών»).

Ο συνδυασμός του Imraldi με abatacept δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ταυτόχρονη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή TNF-ανταγωνιστών»).

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 Imraldi.

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός (περίπου 2100) προοπτικά συλλεγμένων κήσεων που εκτέθηκαν σε adalimumab έχοντας ως αποτέλεσμα την γέννηση ζώντων νεογνών με γνωστές εκβάσεις, περιλαμβάνοντας περισσότερες από 1500 κήσεις 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 (RA) ή νόσο του Crohn (CD) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με adalimumab τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και 120 γυναίκες με RA 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 κήσεων οι οποίες έληξαν με μια τουλάχιστον γέννηση ζωντανού νεογέννητου βρέφους με μια μείζονα συγγενή διαμαρτία ήταν 6/69 (8,7%) στις γυναίκες με RA που έλαβαν θεραπεία με adalimumab και 5/74 (6,8%) στις γυναίκες με RA 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 RA 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, ελασσόνων 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 Imraldi μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ήπιος και διαταραχή της όρασης μπορεί να συμβούν μετά τη χορήγηση του Imraldi (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), 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 διπλής-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 (συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας, του λεμφώματος και του ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ T-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 ερυθματώδη 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 ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) 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 οργανικού συστήματος (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 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
	Όχι συχνές	Νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται ιογενής μηνιγγίτιδα), ευκαιριακές λοιμώξεις και φυματίωση (συμπεριλαμβάνεται κοκκιδιοειδομύκωση, ιστοπλάσμωση και λοίμωξη από mycobacterium avium complex),

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		βακτηριακές λοιμώξεις, λοιμώξεις των οφθαλμών, εκκολπωματίτιδα ¹⁾
Νεοπλασμάτα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστει 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, υπασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, υποφωσφοραιμία, 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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
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, έξαψη, αιμάτωμα
	Όχι συχνές	Ανεύρυσμα αορτής, απόφραξη αρτηρίας, 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, υπεζωκοτική 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 αποφολιωτικό 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	Νυκτερινοί ιδρώτες,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		ουλή
	Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα ¹⁾ , σύνδρομο Stevens-Johnson ¹⁾ , αγγειοοίδημα ¹⁾ , δερματική αγγειίτιδα ¹⁾ , λειηνοειδής 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 κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη)
	Όχι συχνές	Ραβδομυόλυση, συστηματικός ερυθρηματώδης 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 πήκτικότητας και αιμορραγικές (συμπεριλαμβάνεται χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής παρατεταμένος), θετικός έλεγχος αυτοαντισωμάτων (συμπεριλαμβάνεται αντίσωμα έναντι της διπλής έλικας του DNA), γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη
	Μη γνωστές	Αύξηση βάρους ²⁾
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Ανεπαρκής epούλωση

* 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 την αδαλιμουμάμη 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 της αδαλιμουμάμης

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 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 ασθενή στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 1,46 ανά έτος ασθενή 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 ασθενή σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab και 0,03 ανά έτος ασθενή 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 και κεγγροειδής 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 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 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, 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 ασθενείς-έτη μεταξύ 5.291 ασθενών που έλαβαν adalimumab έναντι 6,3 (3,4, 11,8) ανά 1.000 ασθενείς-έτη 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 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 3,2 (1,3, 7,6) ανά 1.000 ασθενείς-έτη 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 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων. Η συχνότητα (95 % διάστημα εμπιστοσύνης) των λεμφωμάτων ήταν 0,7 (0,2, 2,7) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν adalimumab και 0,6 (0,1, 4,5) ανά 1.000 ασθενείς-έτη μεταξύ των ασθενών μαρτύρων.

Όταν συνδυαστούν τα ελεγχόμενα μέρη αυτών των μελετών και οι εν εξελίξει και ολοκληρωμένες ανοιχτές μελέτες επέκτασης με μία μέση διάρκεια περίπου 3,3 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 6.427 ασθενών 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 ασθενείς-έτη και η παρατηρηθείσα συχνότητα του λεμφώματος είναι περίπου 1,3 ανά 1.000 ασθενείς-έτη.

Από την μετά την κυκλοφορία από τον Ιανουάριο του 2003 μέχρι το Δεκέμβριο 2010, κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η καταγραφείσα συχνότητα των κακοηθειών είναι περίπου 2,7 ανά 1.000 ασθενείς-έτη θεραπείας. Η καταγραφείσα συχνότητα για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και τα λεμφώματα είναι περίπου 0,2 και 0,3 ανά 1000 ασθενείς-έτη θεραπείας, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T-cell λεμφώματος 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 3441 ασθενείς που έλαβαν adalimumab σε όλες τις μελέτες ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας ανέπτυξαν κλινικά σημεία ενδεικτικά νέου συνδρόμου τύπου συστηματικού ερυθριματώδους 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 $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 3,7 % των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,6 % των ασθενών που έλαβαν φάρμακο μάρτυρα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες 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 $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 6,1 % των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 1,3 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αυξήσεις της ALT παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 με το adalimumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 2 έως < 4 ετών.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ ULN εμφανίστηκαν στο 2,6 % (5/192) των ασθενών, 4 εκ των οποίων λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλικά 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 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 διαπητική ιδρωταδενίτιδα με διάρκεια περιόδου ελέγχου μεταξύ 12 και 16 εβδομάδων, αυξήσεις της ALT $\geq 3 \times$ ULN παρατηρήθηκαν στο 0,3 % των ασθενών που έλαβαν adalimumab και στο 0,6 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

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 $\geq 3 \times$ 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 adalimumab 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 $\geq 3 \times$ 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 με ενήλικες με νόσο του Crohn, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κακοήθεια ή σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό adalimumab και αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη 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 α (TNF-α). Κωδικός ATC: L04AB04

Το Imraldi 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 IC₅₀ 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-πρωτεϊνών 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 στοιχειά επούλωσης του βλεννογόνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το adalimumab αξιολογήθηκε σε πάνω από 3000 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 μήνες. Το άλγος της θέσης ένεσης για το adalimumab 40 mg/0,4 ml

αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα, μονά τυφλές, διασταυρούμενες μελέτες δύο περιόδων.

Η μελέτη RA I αξιολόγησε 271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 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 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 ≥ 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/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 ≥ 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 στη μείωση σημείων, συμπτωμάτων και το 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.

Οι μελέτες RA VI και VII αξιολόγησαν 60 ασθενείς η κάθε μια, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν ≥ 18 ετών. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είτε λάμβαναν ήδη adalimumab 40 mg/0,8 ml και βαθμολογούσαν το μέσο άλγος της θέσης ένεσης ως τουλάχιστον 3 cm (σε μια κλίμακα VAS 0-10 cm) είτε ήταν άτομα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με κάποιο βιολογικό παράγοντα και άρχιζαν θεραπεία με adalimumab 40 mg/0,8 ml. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια εφάπαξ δόση adalimumab 40 mg/0,8 ml ή adalimumab 40 mg/0,4 ml, ακολουθούμενη από μία ένεση της αντίθετης θεραπείας κατά την επόμενη δόση τους.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις μελέτες RA I, II και III και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA IV ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR 20 στη εβδομάδα 24 ή 26. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη RA V ήταν το ποσοστό των

ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση κατά ACR 50 στην εβδομάδα 52. Η μελέτη 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. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις μελέτες VI και VII ήταν το άλγος της θέσης ένεσης αμέσως μετά την ένεση όπως μετράται σε μια κλίμακα VAS 0-10 cm.

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 8.

Πίνακας 8
ACR ανταποκρίσεις σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο
(Ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	Μελέτη RA I ^{a**}		Μελέτη RA II ^{a**}		Μελέτη RA III ^{a**}	
	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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 μήνες	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 μήνες	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 μήνες	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 μήνες	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

^a Μελέτη RA I στις 24 εβδομάδες, μελέτη RA II στις 26 εβδομάδες και μελέτη RA III στις 24 και 52 εβδομάδες

^β 40 mg adalimumab χορηγούμενο ανά δεύτερη εβδομάδα

^γ MTX = μεθοτρεξάτη

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

-Δεν εφαρμόζεται

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 παρακολούθηθηκαν 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 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 και τη μονοθεραπεία με adalimumab στην εβδομάδα 52 και οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν στην εβδομάδα 104 (βλέπε Πίνακα 9).

Πίνακας 9
ACR ανταποκρίσεις στη μελέτη RA V
(Ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/ MTX N = 268	p-value ^a	p-value ^b	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

^a 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

^b 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 παρακολούθηθηκαν 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.

Στην εβδομάδα 52, το 42,9 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού adalimumab /μεθοτρεξάτης πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 < 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 (JSN). 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 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 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 10
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 μεσαρθρίου 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
Μέσες ακτινολογικές αλλαγές στην 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 $\leq 0,5$) 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 ασθενή 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 το 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 δευτέρα 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 και το adalimumab στην 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.

Άλγος της θέσης ένεσης

Για τις συγκεντρωμένες διασταυρούμενες μελέτες RA VI και VII, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά για το άλγος της θέσης ένεσης αμέσως μετά τη χορήγηση μεταξύ του adalimumab 40 mg/0,8 ml και του adalimumab 40 mg/0,4 ml (μέση τιμή στην κλίμακα VAS 3,7 cm έναντι 1,2 cm, κλίμακα από 0-10 cm, $P < 0,001$). Αυτό αντιπροσώπευε μια διάμεση μείωση κατά 84% στο άλγος της θέσης ένεσης.

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 μία ανοιχτή μελέτη 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 στις εβδομάδες 12 ή 16 ή 20 έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω υποδόριας έγχυσης, πρώιμα ως ανοιχτής χορήγησης θεραπεία διάσωσης και, ως εκ τούτου, αντιμετωπίστηκαν σαν μη αποκρινόμενοι στη θεραπεία στη διπλά τυφλή στατιστική ανάλυση.

Σε μία 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 στην εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων (Πίνακας 12).

Πίνακας 12
Ανταποκρίσεις της αποτελεσματικότητας στη
μελέτη της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο
– μελέτη Ι μείωση των σημείων και συμπτωμάτων

Ανταπόκριση	Εικονικό φάρμακο N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 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 ^b 50		
Εβδομάδα 2	4 %	20 %***
Εβδομάδα 12	16 %	45 %***
Εβδομάδα 24	15 %	42 %***

***, ** Στατιστικά σημαντικό με $p < 0,001$, $< 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου στις εβδομάδες 2, 12 και 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε adalimumab είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην εβδομάδα 12, η οποία διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 24 και στο SF36 και στο Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Παρόμοιες τάσεις (όχι όλες στατιστικά σημαντικές) εμφανίστηκαν 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 (ΑΣ)

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 την απόσυρση της αγωγής σε ασθενείς με ενεργό μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα οι οποίοι πέτυχαν ύφεση κατά την θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με adalimumab.

Μελέτη nr-axSpA I

Στην μελέτη nr-axSpA I, το adalimumab 40 mg χορηγούμενο κάθε δεύτερη εβδομάδα μελετήθηκε σε 185 ασθενείς σε μία 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 NSAIDs, ή αντένδειξη σε NSAIDs.

Σε τριάντα τρεις (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 μία περίοδο ανοικτής χορήγησης κατά τη διάρκεια της οποίας ασθενείς έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω υποδόριας έγχυσης για επιπλέον 144 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της εβδομάδας 12 έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της ενεργού μη-ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 13).

Πίνακας 13
Ανταποκρίσεις της αποτελεσματικότητας στην
ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη nr-axSpA I

Διπλά τυφλή ανταπόκριση στην εβδομάδα 12	Εικονικό φάρμακο N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS Μερική Ύφεση	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{γ,δ,ε}	-0,3	-1,0***
ASDAS ανενεργή νόσος	4 %	24 %***
hs-CRP ^{δ,στ,ζ}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^θ MRI ιερολαγόνιων αρθρώσεων ^{δ,θ}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI σπονδυλικής στήλης ^{δ,ι}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας

^b BASDAI = Δείκτης Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας του Bath

^γ ASDAS = Κλίμακα ενεργότητας της νόσου της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

^δ μέση μεταβολή από την αρχική τιμή

^ε N = 91 εικονικό φάρμακο και N = 87 adalimumab

^{στ} Υψηλής Ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)

^ζ N = 73 εικονικό φάρμακο και N = 70 adalimumab

^η Καναδική Κοινοπραξία Έρευνας της Σπονδυλαρθρίτιδας

^θ N = 84 εικονικό φάρμακο και adalimumab

^ι N = 82 εικονικό φάρμακο και N = 85 adalimumab

***, **, * Στατιστικά σημαντικό με $p < 0,001$, $< 0,01$, και $< 0,05$, αντίστοιχα, για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοιχτή 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 των Ιερολαγόνιων αρθρώσεων και της Σπονδυλικής στήλης, διατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν adalimumab έως την εβδομάδα 156 και την εβδομάδα 104, αντίστοιχα.

Ποιότητα ζωής και λειτουργικότητα

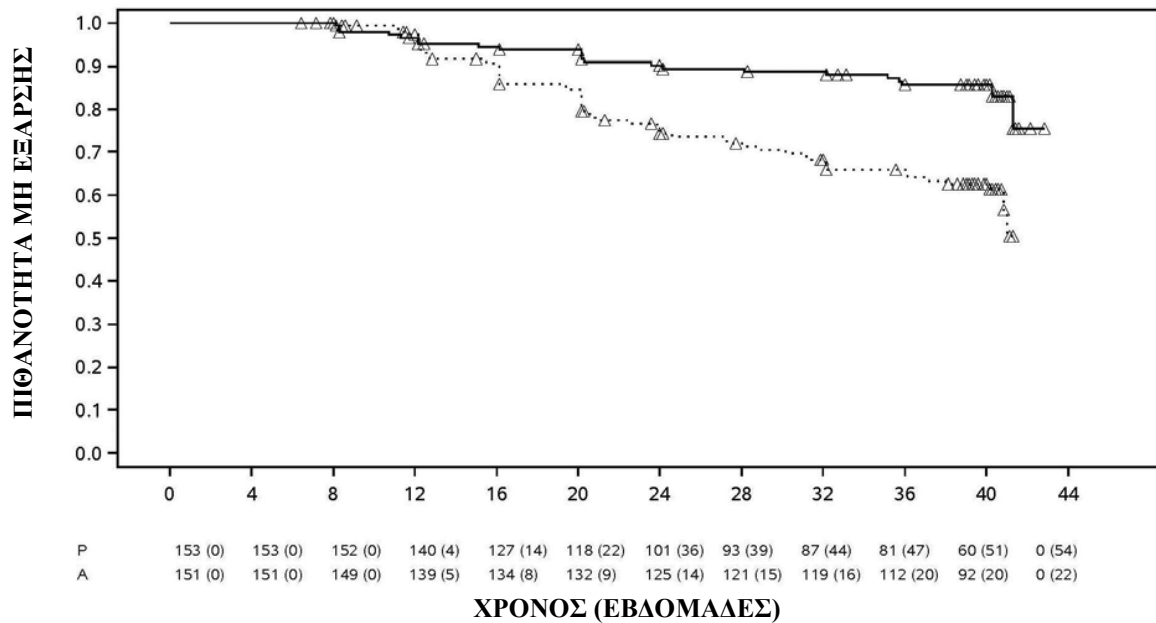
Η ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία και τη λειτουργικότητα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τα ερωτηματολόγια HAQ-S και SF-36. Το adalimumab παρουσίασε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στο συνολικό αποτέλεσμα του HAQ-S και στο αποτέλεσμα σωματικής παραμέτρου του SF-36 (PCS) από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής και λειτουργικότητας διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της ανοιχτής 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 στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για NSAIDs συμμετείχαν 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. Κατόπιν, 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) ή 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 συμμετέχοντες 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 κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών χωρίς έξαρση έως την Εβδομάδα 68 της μελέτης. Η έξαρση οριζόταν ως ASDAS $\geq 2,1$ σε δύο διαδοχικές επισκέψεις σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε adalimumab δεν είχε έξαρση της νόσου κατά την διπλά τυφλή περίοδο σε σύγκριση με εκείνους σε εικονικό φάρμακο (70,4% έναντι 47,1%, $p<0,001$) (Σχήμα 1).

Σχήμα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν τον χρόνο έως την έξαρση στη μελέτη nr-axSpA II



Θεραπεία Εικονικό φάρμακο — Adalimumab Δ

Ευαισθητοποιημένοι

Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο (Αριθμός σε Κίνδυνο (σε έξαρση)), A = ADALIMUMAB (Αριθμός σε Κίνδυνο (σε έξαρση)).

Μεταξύ των 68 ασθενών οι οποίοι βρέθηκαν σε έξαρση στην ομάδα που κατανεμήθηκε στην απόσυρση της θεραπείας, 65 συμπλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας διάσωσης με adalimumab, εκ των οποίων 37 (56,9%) είχαν ανακτήσει ύφεση (ASDAS < 1,3) ύστερα από 12 εβδομάδες επανέναρξης της αγωγής 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 οι οποίοι κατανεμήθηκαν στην απόσυρση της θεραπείας κατά την διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου της μελέτης (Πίνακας 14).

Πίνακας 14

Απόκριση αποτελεσματικότητας στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο για την μελέτη nr-axSpA II

Διπλά τυφλή απόκριση στην εβδομάδα 68	Εικονικό φάρμακο N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{αβ} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{αβ} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^α μερική ύφεση	26,8%	42,1%**
ASDAS ^γ ανενεργός νόσος	33,3%	57,2%***
Μερική έξαρση ^δ	64,1%	40,8%***

^α Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας

^β Η αρχική τιμή ορίζεται ως η αρχική τιμή της ανοικτής επισήμανσης όταν οι ασθενείς έχουν ενεργό νόσο.

^γ Κλίμακα ενεργότητας της νόσου της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

^δ Η Μερική Έξαρση ορίζεται ως ASDAS ≥ 1,3 αλλά < 2,1 σε 2 διαδοχικές επισκέψεις.

***, ** Στατιστικά σημαντική στο p < 0,001 και < 0,01, αντίστοιχα, για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ του adalimumab και του 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 συμμετείχαν σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης, στην οποία χορηγήθηκαν 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για την αποτελεσματικότητα του adalimumab σε ασθενείς με αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας ψωριασική αρθροπάθεια (ψωριασική σπονδυλίτιδα), εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών οι οποίοι μελετήθηκαν.

Πίνακας 15
ACR ανταποκρίσεις σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας (Ποσοστό ασθενών)

Ανταπόκριση	Μελέτη ΨΑ I		Μελέτη ΨΑ II	
	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 % ^{***}	-	-
ACR 50				
Εβδομάδα 12	4 %	36 % ^{***}	2 %	25 % ^{***}
Εβδομάδα 24	6 %	39 % ^{***}	-	-
ACR 70				
Εβδομάδα 12	1 %	20 % ^{***}	0 %	14 % [*]
Εβδομάδα 24	1 %	23 % ^{***}	-	-

^{***} p < 0,001 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου

^{*} p < 0,05 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ adalimumab και εικονικού φαρμάκου

- Δεν εφαρμόζεται

Οι ανταποκρίσεις κατά ACR στη μελέτη ΨΑ I ήταν παρόμοιες είτε με είτε χωρίς συγχωρηγούμενη 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 ποδών ελήφθησαν στην έναρξη και στην εβδομάδα 24 κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου όταν οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab ή εικονικό φάρμακο και στην εβδομάδα 48 όταν όλοι οι ασθενείς λάμβαναν adalimumab σε ανοιχτή μελέτη. Χρησιμοποιήθηκε η τροποποιημένη βαθμολογία Total Sharp Score (mTSS), η οποία περιελάμβανε τις άπω φαλλαγγοφαλλαγγικές αρθρώσεις (π.χ., διαφορετική από το TSS ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα).

Η θεραπεία με adalimumab μείωσε το ρυθμό της εξέλιξης της δομικής βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων συγκρινόμενη με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα του mTSS (μέσο \pm SD) 0,8 \pm 2,5 στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (την εβδομάδα 24) συγκρινόμενο με το 0,0 \pm 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 κατέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας όπως αξιολογήθηκε από τον HAQ και τον SF 36 (Short Form Health Survey) συγκρινόμενη 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 μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας ($\geq 10\%$ 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 μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη (μελέτη ψωρίασης III).

Η μελέτη ψωρίασης I (REVEAL) αξιολόγησε 1.212 ασθενείς σε τρεις περιόδους θεραπείας. Στην περίοδο A, 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 PASI score τουλάχιστον κατά 75 % σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα) συμπεριλήφθηκαν στην περίοδο B και έλαβαν ανοικτή θεραπεία με adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι ασθενείς που διατήρησαν ανταπόκριση \geq PASI 75 την εβδομάδα 33 και είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ενεργό θεραπεία την περίοδο A, επανατυχαιοποιήθηκαν την Περίοδο Γ, ώστε να λάβουν είτε 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ή 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 II 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 \geq PASI 50 την εβδομάδα 8 και /ή την 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 μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης, όπου το adalimumab χορηγήθηκε για τουλάχιστον 108 επιπλέον εβδομάδες.

Στις μελέτες ψωρίασης I και II, 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 16 και 17).

Πίνακας 16
Μελέτη ψωρίασης I (REVEAL) -
αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	Εικονικό φάρμακο N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	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

^a 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 17
Μελέτη ψωρίασης II (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 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 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 σοβαρή 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 ασφαλείας 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 μία 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 μία 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 18). Το adalimumab κατέδειξε όφελος της θεραπείας σε ασθενείς με ψωριασική ονυχία με διαφορετικές εκτάσεις δερματικών βλαβών ($BSA \geq 10$ % (60 % των ασθενών) και $BSA < 10$ % και ≥ 5 % (40 % των ασθενών)).

Πίνακας 18
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.

Διαπηνητική ιδρωταδενίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή διαπηνητική ιδρωταδενίτιδα (HS) που ήταν ανθεκτικοί, είχαν αντένδειξη ή εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον μια 3-μηνη περίοδο συστηματικής αντιβιοτικής θεραπευτικής αγωγής. Οι ασθενείς στις μελέτες HS-I και HS-II είχαν νόσο Hurley Σταδίου II ή III με τουλάχιστον 3 αποστήματα ή φλεγμονώδη οζίδια.

Η μελέτη HS-I (PIONEER I) αξιολόγησε 307 ασθενείς σε δύο περιόδους θεραπείας. Στην Περίοδο A, 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 A επανατυχαιοποιήθηκαν στην Περίοδο B 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 A, έλαβαν adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα στην Περίοδο B.

Η μελέτη HS-II (PIONEER II) αξιολόγησε 326 ασθενείς σε δύο περιόδους θεραπείας. Στην Περίοδο A, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab σε αρχική δόση 160 mg την εβδομάδα 0 και 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 A επανατυχαιοποιήθηκαν στην Περίοδο B 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 A, έλαβαν εικονικό φάρμακο στην Περίοδο B.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες HS-I και HS-II είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης στην οποία χορηγούνταν adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα. Η μέση έκθεση σε ολόκληρο τον πληθυσμό του adalimumab 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-βάθμια κλίμακα.

Την εβδομάδα 12, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με adalimumab πέτυχε HiSCR έναντι αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 12, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών της μελέτης HS-II παρουσίασαν κλινικά σημαντική μείωση του συνδεόμενου με τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα άλγους (βλέπε 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
Αποτελεσματικότητα στις 12 εβδομάδες, μελέτες HS I και II

	Μελέτη HS I		Μελέτη HS II	
	Εικονικό φάρμακο	40 mg Adalimumab κάθε εβδομάδα	Εικονικό φάρμακο	40 mg Adalimumab 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 του δερματικού άλγους ^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 αρχική τιμή αξιολόγησης του συνδεόμενου με τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα άλγους του δέρματος ≥ 3 , με βάση την Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης 0-10, όπου 0 = χωρίς άλγος, 10 = αφόρητο άλγος στο δέρμα

Η θεραπεία με 40 mg adalimumab 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 σε 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 σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία και έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 20).

Πίνακας 20

Ποσοστό ασθενών^α που πέτυχαν HiSCR^β τις εβδομάδες 24 και 36 αφού τυχαιοποιήθηκαν πάλι σε θεραπεία μετά από εβδομαδιαία λήψη adalimumab έως την εβδομάδα 12

	Εικονικό φάρμακο (διακοπή θεραπείας) N = 73	40 mg Adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 70	40 mg Adalimumab κάθε εβδομάδα N = 70
Εβδομάδα 2 4	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Εβδομάδα 3 6	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^α Ασθενείς με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση σε adalimumab 40 mg κάθε εβδομάδα μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας

^β Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια που ορίζονται από το πρωτόκολλο για την απώλεια της ανταπόκρισης ή την απουσία βελτίωσης υποχρεώθηκαν να διακόψουν τη συμμετοχή τους στις μελέτες και συμπεριλήφθηκαν στους μη ανταποκρινόμενους

Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση κατά 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 πιο μακροπρόθεσμη θεραπεία με adalimumab 40 mg εβδομαδιαίως για 96 εβδομάδες δεν παρουσίασε νέα ευρήματα ασφάλειας.

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 τη χορήγηση adalimumab 40 mg την εβδομάδα επέστρεψε σε επίπεδα όμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν πριν από τη λήψη του εικονικού φαρμάκου (56,0 %).

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε πάνω 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. Συγχρόνηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπηκαν και το 80 % των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από τις παραπάνω αγωγές.

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 21.

Πίνακας 21
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 p-τιμές 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 22. 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 στην εβδομάδα 56.

Πίνακας 22
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 ^a	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 ^a	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

^a Από αυτούς οι οποίοι λάμβαναν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της μελέτης

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην 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 παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 3 χρόνια της θεραπείας ανοικτής επέκτασης (open-label) 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 για τη νόσο του Crohn, 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 στις εβδομάδες 26 και 56 στη μελέτη CD III μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων 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, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Στη μελέτη UC-I, 390 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή τυχαιοποιήθηκαν 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 από 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.

Ασθενείς που άρχισαν τη θεραπεία 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 τη 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 επούλωση βλεννογόνου στη μελέτη UC-II
(Ποσοστό ασθενών)

	Εικονικό φάρμακο	Adalimumab 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα
Εβδομάδα 52	N = 246	N = 248
Κλινική ανταπόκριση	18 %	30 %*
Κλινική ύφεση	9 %	17 %*
Επούλωση βλεννογόνου	15 %	25 %*
Ύφεση χωρίς Στεροειδή για ≥ 90 ημέρες ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Εβδομάδα 8 και 52		
Παρατεταμένη ανταπόκριση	12 %	24 %**
Παρατεταμένη ύφεση	4 %	8 %*
Παρατεταμένη επούλωση βλεννογόνου	11 %	19 %*

Κλινική ύφεση είναι η βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς υποβαθμολογία > 1.

Κλινική ανταπόκριση είναι η μείωση, από την αρχική τιμή, της βαθμολογίας Mayo κατά ≥ 3 πόντους και ≥ 30 %, συνοδευόμενη από μία μείωση της υποβαθμολογίας ορθικής αιμορραγίας [RBS] κατά ≥ 1 ή από μια απόλυτη RBS 0 ή 1.

* $p < 0,05$ για το adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου σχετικά με τη σύγκριση αναλογιών σε ζεύγη

** $p < 0,001$ για το adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου σχετικά με τη σύγκριση αναλογιών σε ζεύγη

^a Από εκείνους που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της θεραπείας

Από εκείνους τους ασθενείς που εμφάνισαν 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.

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 ασθενή έναντι 0,26 ανά έτος ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και οι αντίστοιχοι αριθμοί για τις UC-σχετιζόμενες νοσηλείες ήταν 0,12 ανά έτος ασθενή έναντι 0,22 ανά έτος ασθενή.

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, 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 ορίστηκε 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 24). Και οι δύο μελέτες έδειξαν μια πρόιμη και παρατεταμένη επίδραση του adalimumab επί του ποσοστού αποτυχίας της θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Σχήμα 2).

Πίνακας 24
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 στην 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 στην 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)	ΔΕ ^γ	0,57	0,39, 0,84	0,004

Σημείωση: Η Αποτυχία της Θεραπείας στην ή μετά την εβδομάδα 6 (μελέτη UV I), ή στην ή μετά την εβδομάδα 2 (μελέτη UV II), μετρήθηκε ως γεγονός. 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.

^α HR του adalimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου από αναλογική παλινδρόμηση κινδύνου με τη θεραπεία ως παράγοντα

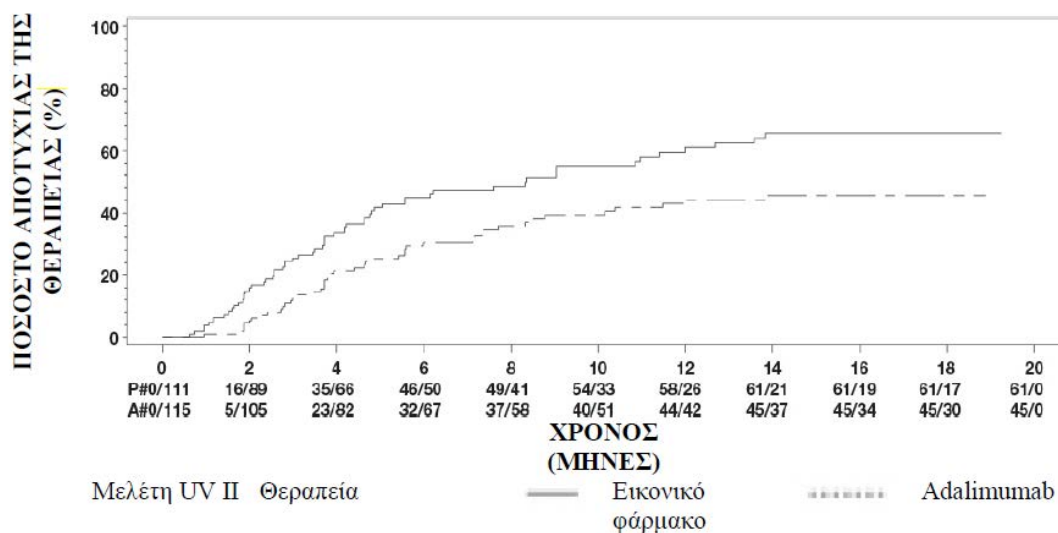
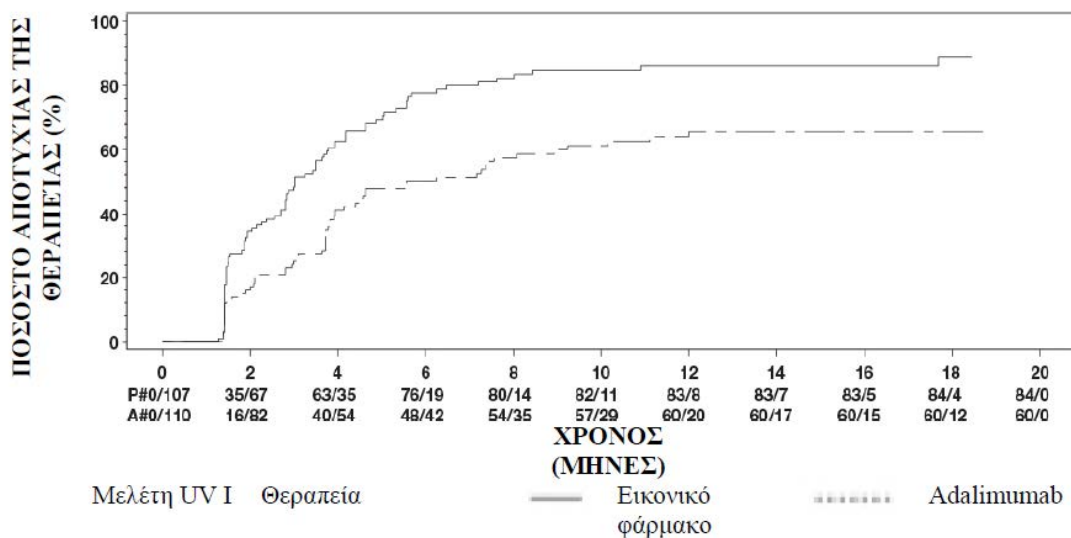
^β 2-όψεων τιμή P από τη δοκιμασία log rank

^γ ΔΕ = δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που διέτρεχαν κίνδυνο είχαν ένα συμβάν

Σχήμα 2

Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην ή μετά

την εβδομάδα 6 (Μελέτη UV I) ή 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 $\leq 0,5+$, βαθμολόγηση VH $\leq 0,5+$) με ταυτόχρονη χορήγηση δόσης στεροειδούς $\leq 7,5$ mg ημερησίως, και 178 (66,2 %) ήταν σε ύφεση χωρίς στεροειδή. Η BCVA είτε βελτιώθηκε είτε διατηρήθηκε (< αλλοίωση 5 γραμμμάτων) στο 88,6 % των οφθαλμών την εβδομάδα 78. Τα δεδομένα πέραν της εβδομάδας 78 γενικώς συμβάδίζουν 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

Ενδέχεται να σχηματιστούν αντισώματα έναντι του adalimumab κατά τη διάρκεια της θεραπείας με adalimumab. Ο σχηματισμός αντισωμάτων anti-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 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 μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, παραλλήλων ομάδων μελέτη σε 171 παιδιά (4-17 ετών) με πολυαρθρική ΝΙΑ. 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 χορήγηση του φαρμάκου μελέτης. Οι ασθενείς παρέμειναν σε σταθερές δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και / ή πρεδνιζόνης ($\leq 0,2$ 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 ελάχιστη, μέση και μέγιστη δόση που έλαβαν κατά τη φάση OL LI παρουσιάζεται στον Πίνακα 25.

Πίνακας 25

Κατανομή ασθενών ανά ηλικία και δόση adalimumab που έλαβαν στη φάση OL LI

Ηλικιακή ομάδα	Αριθμός ασθενών στην 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 Paediatric ACR 30 την εβδομάδα 16 ήταν επιλέξιμοι προς τυχαίοποίηση 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 Paediatric 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 Paed ACR 30 στη μελέτη πολυαρθρικής ΝΙΑ

Σκέλος	MTX		Χωρίς MTX	
Φάση				
OL-LI 16 εβδομάδες				
Ανταποκρίσεις κατά Paed 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 Paed 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 στην εβδομάδα 16 (n = 144), οι ανταποκρίσεις κατά Paediatric 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 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 (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, 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.

Στην εβδομάδα 12 και εβδομάδα 24, η ανταπόκριση Paed ACR 30 ήταν 93,5 % και 90,0 %, αντίστοιχα, με τη χρήση της προσέγγισης των παρατηρούμενων δεδομένων. Τα ποσοστά των ασθενών με Paed 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 (Paed ACR 30) την εβδομάδα 24 (n = 27 από 30 ασθενείς), οι ανταποκρίσεις στο Paed ACR 30 διατηρήθηκαν για διάστημα έως 60 εβδομάδες 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/m² 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/m² 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 πλειοψηφία 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 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 από PGA ≥ 4 ή > 20 % BSA ή > 10 % BSA με πολύ παχιές βλάβες ή PASI ≥ 20 ή ≥ 10 με προσβολή κλινικά 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 27
Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας - αποτελεσματικότητα στις 16 εβδομάδες

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 38
PASI 75^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: καθαρό /ελάχιστο^γ	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = μεθοτρεξάτη

^b 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 επισημάνσης της μελέτης, διατηρήθηκε η ανταπόκριση PASI 75 και το PGA καθαρό ή ελάχιστο για έως και 52 επιπλέον εβδομάδες χωρίς νέα δεδομένα ασφάλειας.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες με το adalimumab σε έφηβους ασθενείς με 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 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 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 ή στην Τυπική Δόση θεραπείας συντήρησης όπως φαίνεται στον Πίνακα 28.

Πίνακας 28
Δόση 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 29. Τα ποσοστά διακοπής των κορτικοστεροειδών ή των ανοσοτροποποιητικών παρουσιάζονται στον Πίνακα 30.

Πίνακας 29
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 30
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 P¹
Διακοπή κορτικοστεροειδών	N = 33	N = 38	
Εβδομάδα 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Εβδομάδα 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Διακοπή ανοσοτροποποιητικών²	N = 60	N = 57	
Εβδομάδα 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Σύγκλιση συριγγίων³	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 μπορεί να διακοπεί μόνο κατά ή μετά την εβδομάδα 26, κατά την κρίση του ερευνητή, αν ο ασθενής πέτυχε 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 του Δείκτη Μάζας Σώματος και της ταχύτητας 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 ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή σε 93 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 5 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 με υποβαθμολογία ενδοσκόπησης από 2 έως 3 βαθμούς, επιβεβαιωμένη μέσω κεντρικής ερμηνείας της 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. Στους ασθενείς που

λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την εισαγωγή στη μελέτη, επιτράπηκε η σταδιακή μείωση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή μετά την Εβδομάδα 4.

Στην περίοδο αρχικής δόσης της μελέτης, 77 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 στη λήψη διπλά τυφλής θεραπείας με adalimumab σε αρχική δόση 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2, 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. Αμφότερες οι ομάδες έλαβαν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 6. Μετά από τροποποίηση στον σχεδιασμό της μελέτης, οι υπόλοιποι 16 ασθενείς που εγγράφηκαν στην αρχική περίοδο έλαβαν ανοικτή θεραπεία με adalimumab στην αρχική δόση των 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1, και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2.

Την Εβδομάδα 8, 62 ασθενείς που επέδειξαν κλινική ανταπόκριση κατά την επιμέρους βαθμολογία Mayo (PMS, οριζόμενη ως μείωση της PMS ≥ 2 βαθμούς και $\geq 30\%$ σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα) τυχαιοποιήθηκαν ισομερώς στη λήψη διπλά τυφλής θεραπείας συντήρησης με adalimumab σε δόση 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα ή δόσης συντήρησης 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα. Πριν από την τροποποίηση στον σχεδιασμό της μελέτης, 12 ακόμα ασθενείς που επέδειξαν κλινική ανταπόκριση κατά PMS τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου, αλλά δεν συμπεριλήφθηκαν στην επιβεβαιωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Ως έξαρση της νόσου ορίστηκε αύξηση στην PMS τουλάχιστον 3 βαθμών (για ασθενείς με PMS 0 έως 2 την Εβδομάδα 8), τουλάχιστον 2 βαθμών (για ασθενείς με PMS 3 έως 4 την Εβδομάδα 8) ή τουλάχιστον 1 βαθμού (για ασθενείς με PMS 5 έως 6 την Εβδομάδα 8).

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για την έξαρση της νόσου από την Εβδομάδα 12 και μετά τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη νέας αρχικής δόσης 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) ή δόσης 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) και συνέχισαν να λαμβάνουν το αντίστοιχο σχήμα δόσης συντήρησης εφεξής.

Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η κλινική ύφεση κατά PMS (οριζόμενη ως PMS ≤ 2 και χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) την Εβδομάδα 8 και η κλινική ύφεση κατά FMS (πλήρης βαθμολογία Mayo) (οριζόμενη ως βαθμολογία Mayo ≤ 2 και χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) την Εβδομάδα 52 στους ασθενείς που επέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά PMS την Εβδομάδα 8. Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης κατά PMS την Εβδομάδα 8 για τους ασθενείς σε έκαστη των δύο διπλά τυφλών ομάδων αρχικής δόσης του adalimumab παρέχονται 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 (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0, εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2 ^β Adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2 ^γ Μη συμπεριλαμβανομένης της ανοικτής αρχικής δόσης adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2 Σημείωση 1: Αμφότερες οι ομάδες αρχικής δόσης έλαβαν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 6 Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι δεν πληρούσαν το καταληκτικό σημείο		

Την Εβδομάδα 52, αξιολογήθηκε η κλινική ύφεση κατά FMS στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, η κλινική ύφεση κατά FMS (οριζόμενη ως μείωση στη βαθμολογία Mayo ≥ 3 βαθμούς και $\geq 30\%$ από τις αρχικές τιμές) στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, η επούλωση του βλεννογόνου (οριζόμενη ως υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo ≤ 1) στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, η κλινική ύφεση κατά FMS στους ασθενείς που παρουσίαζαν ύφεση την Εβδομάδα 8 και το ποσοστό ασθενών σε ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή κατά FMS στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 8, σε ασθενείς που έλαβαν adalimumab στις διπλά τυφλές μέγιστες δόσεις συντήρησης των 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (0,6 mg/kg) και των 40 mg κάθε εβδομάδα (0,6 mg/kg) (Πίνακας 32).

Πίνακας 32
Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα στις 52 εβδομάδες

	Adalimumab^a μέγιστη δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα N = 31	Adalimumab^b μέγιστη δόση 40 mg κάθε εβδομάδα N = 31
Κλινική ύφεση στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Κλινική ανταπόκριση στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Επούλωση του βλεννογόνου στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Κλινική ύφεση στους ασθενείς που παρουσίαζαν 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 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα ^γ Σε ασθενείς που λάμβαναν συγχωρηγούμενα κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη Σημείωση: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 52 ή εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία νέας αρχικής δόσης ή θεραπεία συντήρησης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες για τα καταληκτικά σημεία της Εβδομάδας 52		

Τα επιπρόσθετα διερευνητικά καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την κλινική ανταπόκριση κατά τον δείκτη ενεργότητας παιδιατρικής ελκώδους κολίτιδας (PUCAI) (οριζόμενη ως μείωση στον PUCAI ≥ 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 καταληκτικών σημείων κατά PUCAI

	Εβδομάδα 8	
	Adalimumab^a 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 που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Κλινική ανταπόκριση κατά PUCAI στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση κατά PMS την εβδομάδα 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a Adalimumab 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
^β Adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2
^γ Μη συμπεριλαμβανομένης της ανοικτής αρχικής δόσης adalimumab 2,4 mg/kg (μέγιστη δόση 160 mg) την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 1 και 1,2 mg/kg (μέγιστη δόση 80 mg) την Εβδομάδα 2
^δ Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε δεύτερη εβδομάδα
^ε Adalimumab 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα
 Σημείωση 1: Αμφότερες οι ομάδες αρχικής δόσης έλαβαν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 6
 Σημείωση 2: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι δεν πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία
 Σημείωση 3: Οι ασθενείς με ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 52 ή εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία νέας αρχικής δόσης ή θεραπεία συντήρησης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες για τα καταληκτικά σημεία της Εβδομάδας 52

Από τους ασθενείς υπό θεραπεία με adalimumab που έλαβαν θεραπεία νέας αρχικής δόσης κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, 2/6 (33%) επέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά FMS την Εβδομάδα 52.

Ποιότητα ζωής

Για τις ομάδες που λάμβαναν θεραπεία με adalimumab, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από τις αρχικές τιμές όσον αφορά την IMPACT III και τις βαθμολογίες παραγωγικότητας στην εργασία και αδυναμίας διεκπεραίωσης δραστηριοτήτων (WPAI) κατά τον φροντιστή. Για τις ομάδες που λάμβαναν adalimumab, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) στην ταχύτητα ύψους σε σχέση με τις αρχικές τιμές και για τους ασθενείς που λάμβαναν την υψηλή δόση συντήρησης με μέγιστη τιμή τα 40 mg (0,6 mg/kg) κάθε εβδομάδα, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις (βελτίωση) στον δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

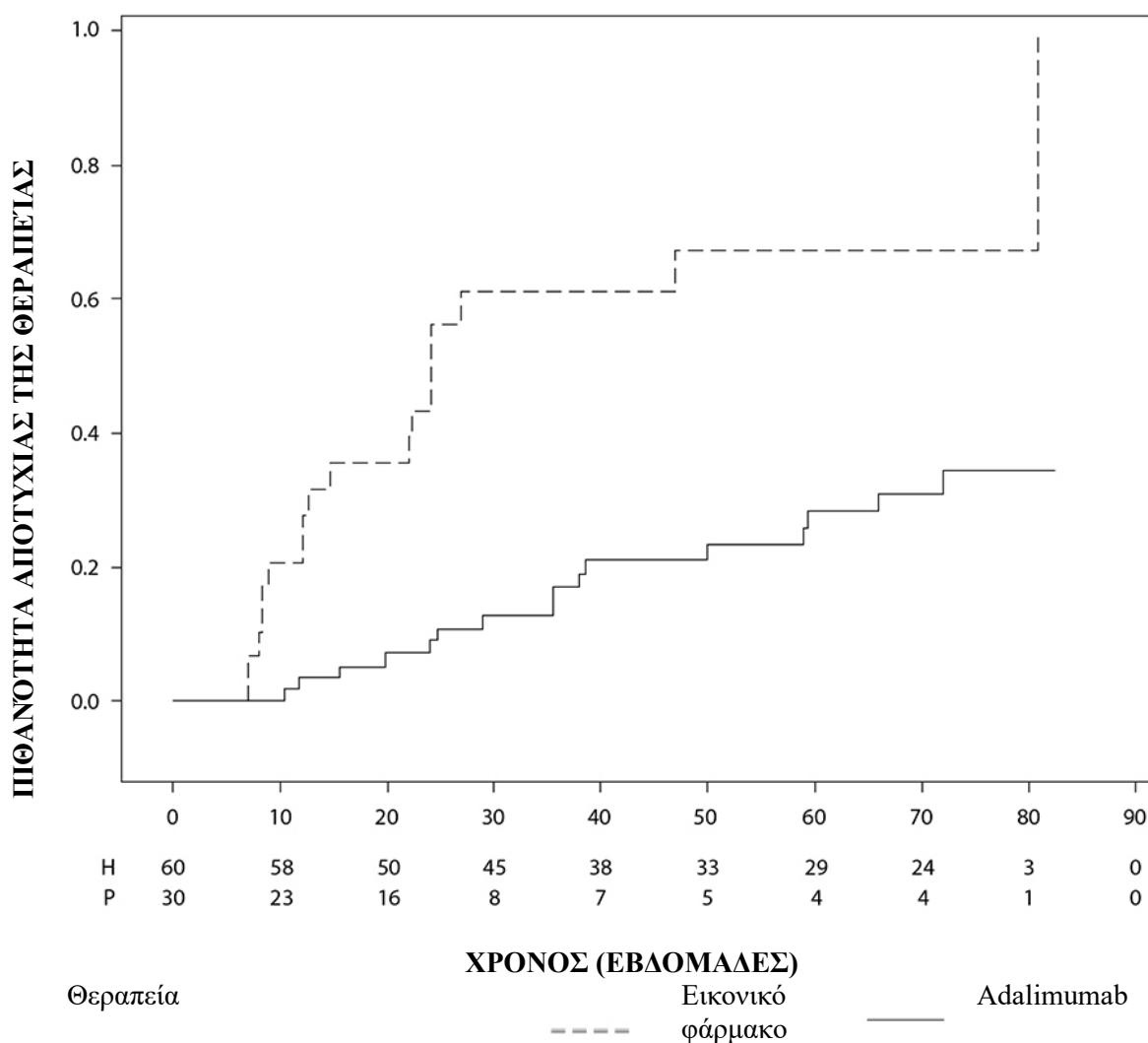
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του adalimumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά συγκαλυμμένη, ελεγχόμενη μελέτη 90 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως < 18 ετών με ενεργή μη-λοιμώδη πρόσθια ραγοειδίτιδα που σχετίζονταν με JIA, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο ή 20 mg adalimumab (εάν < 30 kg) ή 40 mg adalimumab (εάν \geq 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 καθορίζουν 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 συννοσηροτήτων, η μη επιτρεπόμενη χρήση συγχορηγούμενων φαρμάκων 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 3, $P < 0,0001$ 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 3: Καμπύλες Kaplan-Meier που συνοψίζουν το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας στην παιδιατρική μελέτη για τη ραγοειδίτιδα



Θεραπεία: Εικονικό φάρμακο (---) / Adalimumab (—)

Σημείωση: P = Εικονικό φάρμακο (Αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο),
 A = Adalimumab (Αριθμός ασθενών που διατρέχουν 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 υπολογίστηκε 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 (V_{ss}) 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 συγχωρηγούμενης μεθοτρεξάτης) και 8 έως 9 μg/ml (με παράλληλη χορήγηση μεθοτρεξάτης), αντίστοιχα. Τα ελάχιστο 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.

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 και 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 (± SD) συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση την Εβδομάδα 68 ήταν 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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.

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 διαπητική ιδρωταδενίτιδα, μία δόση 160 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και ακολούθως 80 mg την εβδομάδα 2 επιτυγχάνει συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 7 µε 8 µg/ml την εβδομάδα 2 και την εβδομάδα 4. Η μέση 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 συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό περίπου 5,5 µg/ml κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου. Μία 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 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 (\pm SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab στον ορό που επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 4 ήταν $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ για ασθενείς ≥ 40 kg (160/80 mg) και $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ για ασθενείς < 40 kg (80/40 mg).

Για ασθενείς που έμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία τους, οι μέσες (\pm SD) ελάχιστες συγκεντρώσεις adalimumab την εβδομάδα 52 ήταν $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ για την ομάδα Τυπικής δόσης και $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ 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 (\pm SD) συγκέντρωση adalimumab στον ορό κατά την εβδομάδα 52 ήταν $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, εβδομαδιαία) και $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, εβδομαδιαία).

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, μία 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 $\mu\text{g/ml}$ κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής. Τα μέσα κατώτερα επίπεδα που παρατηρήθηκαν σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 8 $\mu\text{g/ml}$ σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν δόση συντήρησης 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσης βάσει βάρους 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 $5,01 \pm 3,28$ $\mu\text{g/ml}$ την Εβδομάδα 52. Για τους ασθενείς που λάμβαναν 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg) κάθε εβδομάδα, η μέση (\pm SD) κατώτερη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση του adalimumab στον ορό ήταν $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$.

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 υποδεικνύουν 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 PedACR 50 τεκμηριώθηκε. Η φαινομενική συγκέντρωση πλάσματος adalimumab που οδηγεί στο ήμισυ της μέγιστης πιθανότητας PedACR 50 ανταπόκρισης ήταν 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

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).

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 anti-adalimumab αντισώματα, 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 κυνομόλους πιθήκους σε 0,30 και 100 mg/kg (9-17 πιθήκους/ομάδα) και δεν απέκαλυψε 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

Φωσφορικό νάτριο μονόξινο μονοϋδρικό
Φωσφορικό νάτριο δισόξινο επταϋδρικό
Ηλεκτρικό οξύ
Ηλεκτρικό νάτριο δισόξινο
Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδρική υδροχλωρική
Μαννιτόλη
Πολυσορβικό 20
Υδωρ 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

30 μήνες

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 πέννας στο εξωτερικό κουτί της για να προστατεύεται από το φως.

Η κάθε προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Imraldi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες μέχρι 25 °C για χρονικό διάστημα έως και 31 ημέρες. Η σύριγγα ή η συσκευή τύπου πέννας πρέπει να προστατεύεται από το φως, και να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα στην περίοδο των 31 ημερών.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Ενέσιμο διάλυμα 0,4 ml σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης (γυαλί τύπου I) με μια βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα, ένα άκαμπτο προστατευτικό βελόνας, ένα έμβολο από καουτσούκ (χλωροβουτυλικό), μια ράβδο εμβόλου, ένα κυρίως σώμα ασφαλείας και μια προεξοχή δακτύλου για χρήση από τον ασθενή.

Συσκευασίες:

- 1 προγεμισμένη σύριγγα με 2 επιθέματα αλκοόλης
- 2 προγεμισμένες σύριγγες καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης
- 4 προγεμισμένες σύριγγες καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης
- 6 προγεμισμένες σύριγγες καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

Ενέσιμο διάλυμα 0,4 ml σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μίας χρήσης για χρήση από τον ασθενή, η οποία περιέχει μια προγεμισμένη σύριγγα. Η σύριγγα εντός της συσκευής τύπου πέννας είναι κατασκευασμένη από γυαλί τύπου I με μια βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα, ένα άκαμπτο προστατευτικό βελόνας, ένα έμβολο από καουτσούκ (χλωροβουτυλικό).

Συσκευασίες:

- 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας με 2 επιθέματα αλκοόλης
- 2 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης
- 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης
- 6 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας καθεμία με 1 επίθεμα αλκοόλης

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

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

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

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Αυγούστου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Απριλίου 2022

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**

**A. 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 δραστηκής(ών) ουσίας(ών)

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Δημοκρατία της Κορέας

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των
παρτίδων

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

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

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.

B. 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 PSURs 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 Imraldi σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των λεπτομερειών 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 θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα ουσιώδη στοιχεία:

- σοβαρές λοιμώξεις
- φυματίωση
- καρκίνος
- προβλήματα του νευρικού συστήματος
- εμβολιασμοί

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σορβιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μην αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας προτού να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.

Ανοίξτε.

Για μία μόνο 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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1216/001 1 προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/17/1216/002 2 προγεμισμένες σύριγγες

EU/1/17/1216/003 4 προγεμισμένες σύριγγες

EU/1/17/1216/004 6 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Imraldi 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

Imraldi 40 mg ενέσιμο
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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 0,8 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σορβιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μην αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας προτού να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.
Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δεν έχει κουμπί.

Ανοίξτε.

Για μία μόνο 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 συσκευή τύπου πένα 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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1216/005 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
EU/1/17/1216/006 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα
EU/1/17/1216/007 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα
EU/1/17/1216/008 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Imraldi 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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ 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

Imraldi 40 mg ενέσιμο
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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imraldi 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

Έκδοχα: Κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σορβιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

Περιέχει 2 κουτιά το καθένα για μία μόνο ένεση

Περιέχει 2 κουτιά και κάθε κουτί περιέχει:

1 φιαλίδιο

1 αποστειρωμένη σύριγγα για ένεση

1 αποστειρωμένη βελόνα

1 αποστειρωμένο προσαρμογέα φιαλιδίου

2 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ανοίξτε.

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 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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1216/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imraldi 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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imraldi 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

Έκδοχα: Κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σορβιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο

1 αποστειρωμένη σύριγγα για ένεση

1 αποστειρωμένη βελόνα

1 αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου

2 επιθέματα αλκοόλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ανοίξτε.

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 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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1216/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imraldi 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Imraldi 40 mg//0,8 ml ενέσιμο
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

Για μία μόνο χρήση

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,4 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Φωσφορικό νάτριο μονόξινο μονοϋδρικό, φωσφορικό νάτριο δισόξινο επταϋδρικό, ηλεκτρικό οξύ, ηλεκτρικό νάτριο δισόξινο, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, μαννιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μην αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας προτού να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.

Ανοίξτε.

Για μία μόνο 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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1216/010 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/17/1216/011 2 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/17/1216/012 4 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/17/1216/013 6 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Imraldi 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

Imraldi 40 mg ενέσιμο
adalimumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg/0,4 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
adalimumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 0,4 ml περιέχει 40 mg adalimumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Φωσφορικό νάτριο μονόξινο μονοϋδρικό, φωσφορικό νάτριο δισόξινο επταϋδρικό, ηλεκτρικό οξύ, ηλεκτρικό νάτριο δισόξινο, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, μαννιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μην αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας προτού να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δεν έχει κουμπί.

Ανοίξτε.

Για μία μόνο 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 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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1216/014 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
EU/1/17/1216/015 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας
EU/1/17/1216/016 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας
EU/1/17/1216/017 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Imraldi 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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ 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

Imraldi 40 mg ενέσιμο
adalimumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg/0,4 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Imraldi 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 μια Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε Imraldi καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi. Φυλάξτε αυτήν την Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και για 4 μήνες μετά από την τελευταία σας (ή του παιδιού σας) ένεση του Imraldi.
- 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 ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, 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 Imraldi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imraldi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imraldi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imraldi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Imraldi και ποια είναι η χρήση του

Το Imraldi περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού σας.

Το Imraldi προορίζεται για τη θεραπεία των ακόλουθων:

- ρευματοειδούς αρθρίτιδας,
- της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας,
- της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα,
- της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
- της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
- της ψωριασικής αρθρίτιδας,
- της ψωρίασης,
- της διαπηκτικής ιδρωταδενίτιδας,
- της νόσου του Crohn,
- της ελκώδους κολίτιδας,
- της μη-λοιμώδους ραγοειδίτιδας.

Η δραστική ουσία του Imraldi, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο.

Ο στόχος του adalimumab είναι μια πρωτεΐνη που λέγεται παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα), η οποία παρουσιάζεται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις νόσους που παρατίθενται παραπάνω. Με την πρόσδεσή του στον παράγοντα TNFα, το Imraldi μειώνει τη διεργασία της φλεγμονής σε

αυτές τις νόσους.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων.

Το Imraldi 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 δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Imraldi για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Imraldi μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Imraldi μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Συνήθως το Imraldi χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Imraldi 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 φλεγμονώδη νοσήματα των αρθρώσεων, τα οποία εμφανίζονται συνήθως για πρώτη φορά στην παιδική ηλικία.

Το Imraldi 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. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν πρώτα άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, στους ασθενείς θα χορηγηθεί το Imraldi 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 Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί Imraldi ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας στους ενήλικες. Το Imraldi μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο 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 προσβάλλει 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 επιδερμικών κυττάρων.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας στους ενήλικες. Το Imraldi χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας με σωματικό βάρος 30 kg ή μεγαλύτερο, στους οποίους η τοπική θεραπεία και οι φωτοθεραπείες είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά ή δεν ήταν κατάλληλες.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σε ενήλικες και εφήβους

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ονομάζεται και ανάστροφη ακμή) είναι μία μακροχρόνια και συχνά επώδυνη φλεγμονώδης νόσος του δέρματος. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ευαίσθητα οζίδια (εξογκώματα) και αποστήματα (δοθήνες) 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 Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σε ενήλικες και εφήβους από την ηλικία των 12 ετών. Το Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Imraldi.

Νόσος του Crohn σε ενήλικες και παιδιά

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί Imraldi ώστε 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 Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Αν έχετε ελκώδη κολίτιδα, μπορεί πρώτα να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Αν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί Imraldi 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.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία

- Ενηλίκων με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το οπίσθιο μέρος του οφθαλμού
- Σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το πρόσθιο μέρος 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 Imraldi

δρα μειώνοντας αυτήν τη φλεγμονή.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imraldi

Μην χρησιμοποιήσετε το Imraldi

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης και της φυματίωσης (βλέπε «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πηλγές, 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 Imraldi.

Αλλεργική αντίδραση

- Εάν έχετε **αλλεργικές αντιδράσεις** με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιζίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Imraldi και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για την ζωή.

Λοίμωξη

- Εάν έχετε μια **λοιμώξη**, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Imraldi. Εάν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία Imraldi. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν η πνευμονική λειτουργία σας είναι μειωμένη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι επικίνδυνες και συμπεριλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες ή βακτήρια, άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις (ασυνήθιστες λοιμώξεις που σχετίζονται με ένα αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα) και σηψαιμία (δηλητηρίαση αίματος). Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι πιθανό αυτές οι λοιμώξεις να είναι απειλητικές για τη ζωή. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πηλγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Imraldi.

Φυματίωση

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις **φυματίωσης** σε ασθενείς που έλαβαν το Imraldi, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Imraldi. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού σας και έλεγχο (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς. 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 πάρει προληπτική θεραπεία για φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αφηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ταξίδια/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ζήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές όπου μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση είναι ενδημικές.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών 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**, εάν έχετε ενεργό ηπατίτιδα Β, ή υποψιάζεστε ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο να μολυνθείτε με τον ιό της ηπατίτιδας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας εξετάσει για ιό της ηπατίτιδας Β. Το Imraldi είναι πιθανό να επανενεργοποιήσει τη λοίμωξη με ηπατίτιδα Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή.

Ηλικία άνω των 65 ετών

Εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών μπορεί να είστε πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις ενώ λαμβάνετε Imraldi. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να δείξετε ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία λοίμωξης ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Imraldi. 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 **εγχείρηση ή σε επέμβαση στα δόντια**, ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Imraldi. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Imraldi.

Απομυελινωτική νόσος

Εάν υποφέρετε ή εμφανίσετε μια **απομυελινωτική νόσο** (μια νόσος που προσβάλλει τη μονωτική στοιβάδα γύρω από τα νεύρα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας), ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε ή να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Imraldi. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια, ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας.

Εμβόλια

Ορισμένα **εμβόλια** περιέχουν εξασθενημένες αλλά ζωντανές μορφές βακτηριδίων και ιών που προκαλούν νόσηση, και αυτά τα εμβόλια δε θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Imraldi. Ρωτήστε τον γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο. Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, τα παιδιά να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους προγραμματισμένους εμβολιασμούς για την ηλικία τους πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imraldi. Εάν λάβετε Imraldi ενώ είστε 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 Imraldi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Εάν υποφέρετε από **ήπια καρδιακή ανεπάρκεια** και λαμβάνετε θεραπεία με Imraldi, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. 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. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε Imraldi.

Πυρετός, μολωπισμός, αιμορραγία ή γλωμάδα

Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παραγάγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων του αίματος για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων ή που βοηθούν 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

Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών **καρκίνου** σε παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Imraldi ή άλλο TNFα ανταγωνιστή. Ασθενείς με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης **λεμφώματος** (ενός καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα), και λευχαιμία (ενός καρκίνου που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών). Αν πάρετε το Imraldi μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας ειδικός και σοβαρός τύπος λεμφώματος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Imraldi. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα azathioprine ή mercaptopurine. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε azathioprine ή mercaptopurine με Imraldi.

Επιπλέον, περιπτώσεις **μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος** έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Imraldi. Εάν νέες περιοχές με δερματικές βλάβες εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν υπάρχουσες περιοχές με σημάδια ή δερματικές βλάβες αλλάξουν μορφή, ενημερώστε τον γιατρό 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 TNFα ανταγωνιστής. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNFα ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για εσάς.

Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το Imraldi 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 Imraldi σε παιδιά με πολυαρθρική νεανική αρθρίτιδα ηλικίας κάτω των 2 ετών. Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα των 40 mg αν συνιστώνται δόσεις πέραν αυτής των 40 mg.

Άλλα φάρμακα και Imraldi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Imraldi μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Δε θα πρέπει να λαμβάνετε Imraldi με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εκδήλωσης σοβαρής λοίμωξης. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Θα πρέπει να εξετάζετε την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και να συνεχίσετε την χρήση της για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση με Imraldi.

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 Imraldi 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 Imraldi μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Εάν λαμβάνετε Imraldi 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 του Imraldi 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 Imraldi μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμού μηχανημάτων. Αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μπορεί να προκύψουν μετά τη λήψη του Imraldi.

Το Imraldi περιέχει νάτριο και σορβιτόλη

Σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 20 mg σορβιτόλης σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα. Αν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,8 ml δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imraldi

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.

Ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται μόνο ως δόση των 40 mg. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν δόση χαμηλότερη της πλήρους δόσης των 40 mg. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα ιδιοσκευάσματα τα οποία προσφέρουν αυτήν την επιλογή.

Το Imraldi ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Η συνηθισμένη δοσολογία για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ως εφάπαξ δόση.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνεχίζεται όσο χορηγείται το Imraldi. Εάν

ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Imraldi μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δε λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Imraldi, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών και άνω με βάρος από 10 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 2 ετών και άνω με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος από 15 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με ψωρίαση

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες με ψωρίαση είναι αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία μέρα), η οποία ακολουθείται από 40 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μια εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Imraldi για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας. Εάν αυτή η δόση δεν λειτουργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με ψωρίαση κατά πλάκας

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με διαλυτική ιδρωταδενίτιδα

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη διαλυτική ιδρωταδενίτιδα είναι μια αρχική δόση 160 mg (δηλ. τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από μία δόση 80 mg (δηλ. δύο ενέσεις των 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 διαλυτική ιδρωταδενίτιδα από 12 έως 17 ετών, βάρους 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενα από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα αργότερα. Εάν έχετε ανεπαρκή ανταπόκριση στο Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση στα 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Συνιστάται η καθημερινή χρήση αντισηπτικού σαπουνιού στις προσβεβλημένες περιοχές.

Ενήλικες με νόσο του Crohn

Το συνήθως δοσολογικό σχήμα για τη νόσο του Crohn είναι 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία μέρα) αρχικά ακολουθούμενο από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα, και ακολούθως 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 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 συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 40 mg, ακολουθούμενο από 20 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν λειτουργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως 17 ετών με βάρος 40 kg ή μεγαλύτερο:

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα) ακολουθούμενο από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μια ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg την ημέρα για δύο συνεχόμενες ημέρες) ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα

Η συνήθης δόση Imraldi για ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα είναι 160 mg αρχικά (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία μέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες) ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα και, στη συνέχεια, 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 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 Imraldi 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 μετά. 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 συνιστώμενη δόση τους.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο

Η συνήθης δόση Imraldi 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 μετά. 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 συνιστώμενη δόση τους.

Ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα

Η συνήθης δόση για ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις σε μία μέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Imraldi για όσο διάστημα σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.

Στη μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα, τα κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συνεχίζονται όταν λαμβάνετε Imraldi. Το Imraldi μπορεί επίσης να χορηγηθεί μόνο του.

Παιδιά και έφηβοι με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα από την ηλικία των 2 ετών

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg

Η συνήθης δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 40 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο

Η συνήθης δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Imraldi χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Για οδηγίες χρήσης, ανατρέξτε στην παράγραφο 7.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Imraldi από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε την ένεση του Imraldi πιο συχνά από ό,τι πρέπει, θα πρέπει να καλέσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και να του/της εξηγήσετε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση από την απαιτούμενη. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Imraldi

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση για την επόμενη δόση του Imraldi 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 Imraldi

Η απόφαση να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Imraldi θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας. Τα συμπτώματά 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 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 ελαφρές έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε διάστημα 4 μηνών ή περισσότερο μετά την τελευταία ένεση Imraldi.

Αναζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης,
- οίδημα προσώπου, χεριών και ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία αναπνοής κατά την προσπάθεια ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα ασθένειας, πηλγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την σύριση,
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης,
- βήχα,
- μυρμήγκιασμα,
- μούδιασμα,
- διπλωπία,
- αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- τοπικό πρήξιμο, ή ανοιχτό έλκος το οποίο δε θεραπεύεται,
- σημεία και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές, όπως παρατεινόμενος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται κρυολόγημα, καταρροή, ιγμορίτιδα, πνευμονία),
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- 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,
- αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμηγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπτώματα συμπίεσης νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή του οφθαλμού,
- φλεγμονή των βλεφάρων και πρήξιμο του ματιού,
- ίλιγγος (αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- κοκκίνισμα,
- αιμάτωμα (σκληρό πρήξιμο με πηγμένο αίμα),
- βήχας,
- άσθμα,
- διακοπή της αναπνοής
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία (φούσκωμα, καούρα),
- παλινδρόμηση,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηρότητα στα μάτια και ξηροστομία),
- κνησμός,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- μώλωπες,
- φλεγμονή του δέρματος (όπως έκζεμα),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εκδήλωση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων ψωρίασης,
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματοουρία,
- προβλήματα στους νεφρούς,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (συσσώρευση υγρού στο σώμα, η οποία προκαλεί πρήξιμο του ιστού που επηρεάζεται),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων,
- καθυστερημένη επούλωση.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- ευκαιριακές λοιμώξεις (καθυστερημένη φυματίωση και άλλες λοιμώξεις που προκύπτουν από μείωση της ανοσολογικής απόκρισης),
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα),
- λοιμώξεις του οφθαλμού,
- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- καρκίνος, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα (λέμφωμα) και μελάνωμα (ένα είδος δερματικού καρκίνου),
- 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,
- νευροπάθεια (βλάβη των νεύρων),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- αίσθημα ανώμαλου καρδιακού ρυθμού όπως παράλειψη καρδιακών παλμών,
- καρδιολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν διακοπή της αναπνοής ή πρήξιμο των αστραγάλων,
- έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- ένα σάκο στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας (ανεύρυσμα), φλεγμονή και θρόμβωση μίας φλέβας, απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν διακοπή της αναπνοής (συμπεριλαμβάνεται φλεγμονή),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μίας αρτηρίας των πνευμόνων),
- υπεζωκοτική συλλογή (μη φυσιολογική συλλογή υγρού στη περιοχή των πλευρών),
- φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και την πλάτη,
- δυσκολία στην κατάποση,
- οίδημα προσώπου,
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλή,
- ανώμαλη μυϊκή κατάπτωση,
- συστηματικός ερυθματώδης 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 στους 1.000 ανθρώπους):

- 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 του ματιού και σύνδρομο Guillain- Barré, μια πάθηση 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,
- ηπατίτιδα,
- επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σας

- σύστημα),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),
- σύνδρομο Stevens-Johnson (αρχικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, πονοκέφαλο και εξάνθημα),
- οίδημα προσώπου που συνοδεύεται από αλλεργικές αντιδράσεις,
- πολύμορφο ερύθημα (φλεγμονώδες εξάνθημα δέρματος),
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,
- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος),
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνησμούδες 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 που συχνά είναι θανατηφόρο),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- Σάρκωμα Karosi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Karosi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος,
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (εμφανίζεται ως δερματικό εξάνθημα συνοδευόμενο από μυϊκή αδυναμία),
- Αύξηση βάρους (για τους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση βάρους ήταν μικρή).

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με το adalimumab μπορεί να μην έχουν συμπτώματα και μπορεί να ανακαλυφθούν μόνο με εξετάσεις αίματος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των ερυθροκυττάρων,
- αυξημένα λιπίδια αίματος,
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- υψηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των αιμοπεταλίων του αίματος,
- αυξημένο ουρικό οξύ αίματος,
- μη φυσιολογικές τιμές νατρίου του αίματος,
- χαμηλές τιμές ασβεστίου αίματος,
- χαμηλές τιμές φωσφόρου του αίματος,
- υψηλό σάκχαρο αίματος,
- υψηλές τιμές αίματος της γαλακτικής αφυδρογονάσης,
- παρουσία αυτοαντισωμάτων στο αίμα,
- χαμηλό κάλιο αίματος.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αυξημένη μέτρηση χολερυθρίνης (ηπατικές δοκιμασίες αίματος)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων του αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, 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 Imraldi

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 του κουτιού μετά την ένδειξη 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 Imraldi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) για μέγιστο χρονικό διάστημα έως 28 ημέρες - 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 28 ημερών ή να απορριφθεί, έστω και αν ξανατοποθετηθεί 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 Imraldi

- Η δραστική ουσία είναι adalimumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σορβιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Imraldi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα διατίθεται ως διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως ωχρό καστανό διάλυμα των 0,8 ml.

Το Imraldi διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2, 4 ή 6 προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) (γυαλί τύπου I) με μια βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα, ένα άκαμπτο προστατευτικό βελόνας, ένα έμβολο από καουτσούκ, μια ράβδο εμβόλου, ένα κυρίως σώμα ασφαλείας και μια προεξοχή δακτύλου για χρήση από τον ασθενή, ενώ 2, 2, 4 ή 6 επιθέματα αλκοόλης περιλαμβάνονται στις συσκευασίες, αντίστοιχα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

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

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

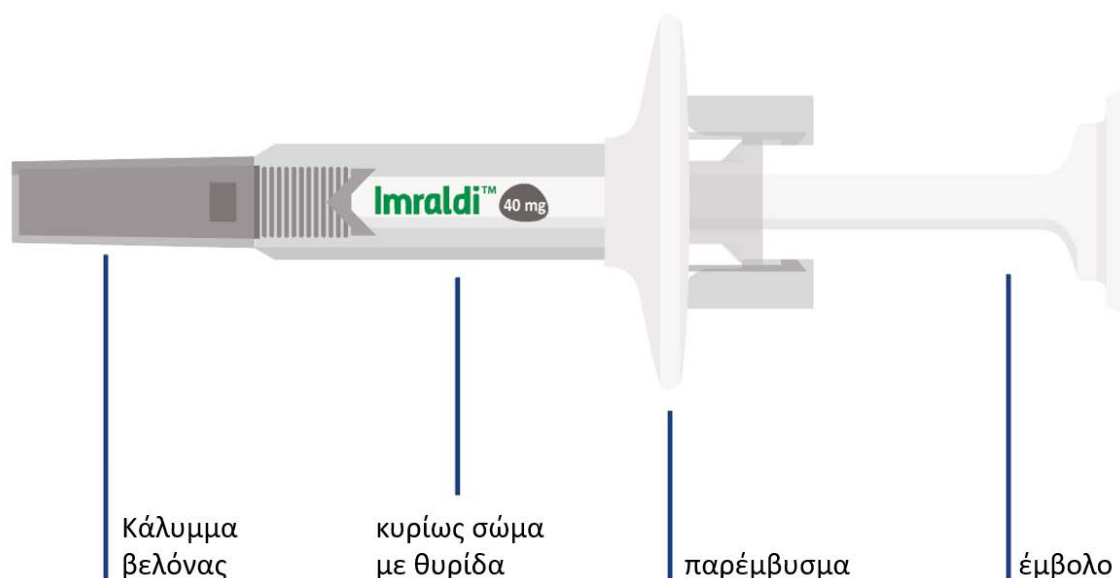
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

Ακολουθήστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες και σύντομα θα αποκτήσετε αυτοπεποίθηση για τη χορήγηση των ενέσεων.

- Προτού πραγματοποιήσετε την ένεση, ζητήστε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας να σας δείξει πώς να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σας σύριγγα. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα πρέπει να διασφαλίσουν ότι μπορείτε να χρησιμοποιήσετε σωστά τη σύριγγά σας.

Η προγεμισμένη σας σύριγγα μίας δόσης



Αφού πιέσετε τέρμα κάτω το έμβολο, η βελόνα θα ανασυρθεί για να αποφευχθεί ο τραυματισμός από τρύπημα.

Φροντίδα της προγεμισμένης σας σύριγγας

Φύλαξη της σύριγγας

- Φυλάσσετε τη σύριγγα στο ψυγείο, αλλά μην την καταψύχετε.
- Φυλάσσετε τη σύριγγα στο χάρτινο κουτί της και μακριά από το φως.
- Κρατάτε τη σύριγγα σε μέρος που δεν βλέπουν και δεν φτάνουν τα παιδιά.

Απόρριψη της σύριγγας

- Χρησιμοποιείτε κάθε σύριγγα μία μόνο φορά. Μην επαναχρησιμοποιείτε καμία σύριγγα.
- Πετάτε τη χρησιμοποιημένη σας σύριγγα σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Προφυλάξεις

- Αν σας έπεσε κάτω η σύριγγα με το κάλυμμα ΤΟΠΟΘΕΤΗΜΕΝΟ, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα.
Αν σας έπεσε κάτω η σύριγγα αφού ΑΦΑΙΡΕΘΗΚΕ το κάλυμμα, μην την χρησιμοποιήσετε. Η βελόνα μπορεί να είναι βρόμικη ή να έχει υποστεί ζημιά.
- Μην χρησιμοποιείτε σύριγγα που έχει υποστεί ζημιά.

Φροντίδα της θέσης ένεσης

- Επιλέξτε μια περιοχή με λίπος για την ένεση:
Οι περιοχές με λίπος, όπως το στομάχι, αποτελούν γενικώς τις καλύτερες θέσεις ένεσης. Οι περιοχές με λίπος μπορούν να ανασηκωθούν ευκολότερα με τα δάχτυλα, ενώ είναι κατάλληλες για τη σωστή εισαγωγή της βελόνας.
- Χρησιμοποιείτε διαφορετική θέση ένεσης κάθε φορά:
Κατά την επιλογή μιας θέσης ένεσης, διαλέξτε μια περιοχή που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα προκειμένου να αποφύγετε πόνο και μώλωπες.
- Πιέστε αργά το έμβολο:
Ορισμένες φορές, η γρήγορη έγχυση μπορεί να γίνει επίπονη. Αν πιέσετε αργά το έμβολο της σύριγγας, η ένεση μπορεί να γίνει πιο άνετα.

Πώς να κάνετε την ένεση με την προγεμισμένη σας σύριγγα

1. Απαραίτητα υλικά



Τοποθετήστε την προγεμισμένη σας σύριγγα και τα επιθέματα αλκοόλης σε μια καθαρή, στεγνή επιφάνεια.

- Μην ξεχάσετε να πλύνετε τα χέρια σας!
- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

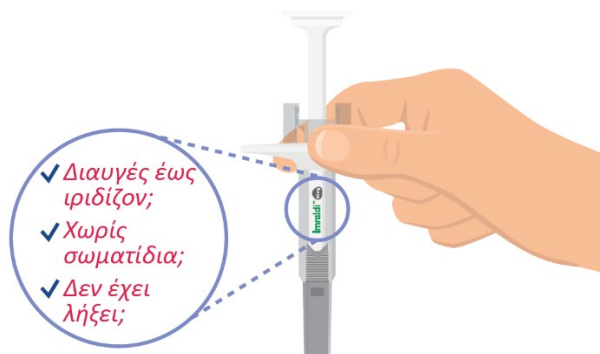
2. Περιμένετε 15-30 λεπτά



Περιμένετε 15-30 λεπτά ώστε η προγεμισμένη σας σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου, κάτι που βοηθά να μειωθεί ο πόνος κατά τη διάρκεια της ένεσης.

- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

3. Επιθεωρήστε το φάρμακο και την ημερομηνία λήξης

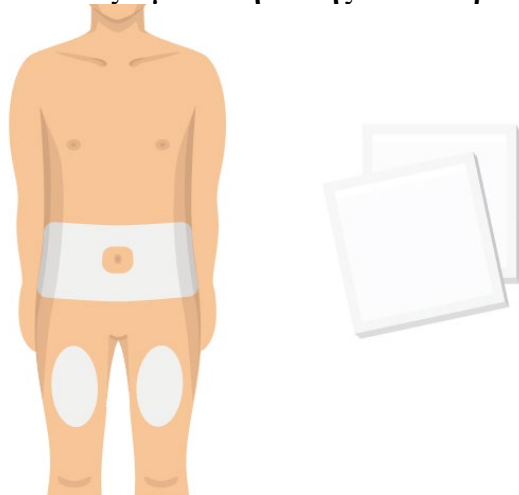


Να βεβαιώνετε πάντα ότι το φάρμακό σας είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό, δεν έχει σωματίδια και δεν έχει λήξει. Αν το φάρμακό σας δεν είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό, έχει σωματίδια ή έχει λήξει, μην το χρησιμοποιήσετε.

Αν δείτε 1 ή περισσότερες φυσαλίδες αέρα, δεν πειράζει. Δεν χρειάζεται να τις απομακρύνετε.

- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

4. Επιλέξτε μια θέση ένεσης και καθαρίστε το δέρμα

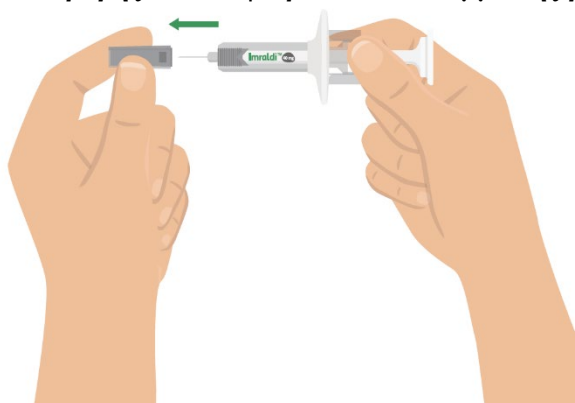


Επιλέξτε μια θέση ένεσης στο σώμα σας. Η κοιλιά (εκτός από την περιοχή γύρω από τον αφαλό) ή οι μηροί είναι τα καλύτερα σημεία.

Καθαρίστε τη θέση ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης. Μην αγγίζετε ξανά την περιοχή πριν από την ένεση.

- Αποφύγετε περιοχές του δέρματος που πονάνε, είναι μολωπισμένες, απολεπίζονται ή έχουν κοκκινίλες.

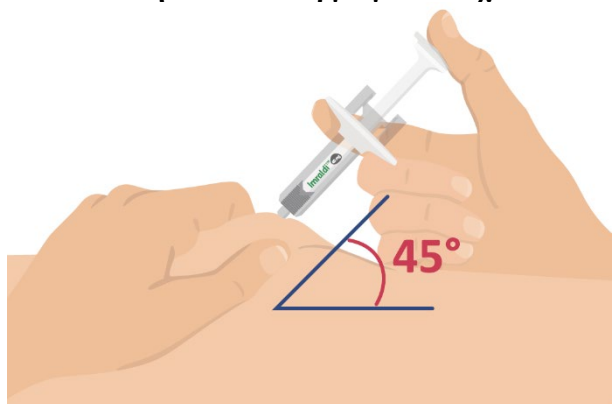
5. Τραβήξτε και αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας



Τραβήξτε προσεκτικά το κάλυμμα της βελόνας.

Είναι φυσιολογικό να δείτε μερικές σταγόνες υγρού να εξέρχονται από τη βελόνα. Αν δεν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση αλλά αφαιρέσετε το κάλυμμα **μην το επανατοποθετήσετε στη βελόνα**. Αυτό θα μπορούσε να λυγίσει ή να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα. Μπορεί να τρυπηθείτε κατά λάθος ή να σπαταλήσετε φάρμακο.

6. Ανασηκώστε το δέρμα με τα δάχτυλα και εισαγάγετε τη βελόνα



Ανασηκώστε απαλά το δέρμα με τα δάχτυλα και εισαγάγετε όλη τη βελόνα υπό γωνία περίπου 45 μοιρών.

7. Πιέστε τέρμα κάτω το έμβολο



Κρατήστε σταθερά τη σύριγγα και πιέστε τέρμα κάτω το έμβολο. Έπειτα, σηκώστε τον αντίχειρά σας για να επιτρέψετε στη βελόνα να ανασυρθεί στο κυρίως σώμα της σύριγγας.

8. Αφαιρέστε τη σύριγγα και απορρίψτε την

Έχετε πάρει τη δόση σας αν...

- ✓ Έχει ανασυρθεί η βελόνα
- ✓ Το έμβολο έχει πιεστεί τέρμα κάτω
- ✓ Δεν διέρρευσε καθόλου φάρμακο (μια μικρή σταγόνα είναι εντάξει)



Τραβήξτε τη σύριγγα μακριά από το δέρμα σας. Αφού κάνετε την ένεση του Imraldi, επιβεβαιώστε ότι έχει ανασυρθεί η βελόνα και πετάξτε αμέσως τη χρησιμοποιημένη σύριγγα σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

- Δεν είστε σίγουροι αν λάβατε τη δόση σας; Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 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 μια Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε Imraldi καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi. Φυλάξτε αυτήν την Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και για 4 μήνες μετά από την τελευταία σας (ή του παιδιού σας) ένεση του Imraldi.
- 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 ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, 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 Imraldi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imraldi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imraldi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imraldi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Imraldi και ποια είναι η χρήση του

Το Imraldi περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού σας.

Το Imraldi προορίζεται για τη θεραπεία των ακόλουθων:

- ρευματοειδούς αρθρίτιδας,
- της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας,
- της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα,
- της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
- της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
- της ψωριασικής αρθρίτιδας,
- της ψωρίασης,
- της διαπητικής ιδρωταδενίτιδας,
- της νόσου του Crohn,
- της ελκώδους κολίτιδας,
- της μη-λοιμώδους ραγοειδίτιδας.

Η δραστική ουσία του Imraldi, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο.

Ο στόχος του adalimumab είναι μια πρωτεΐνη που λέγεται παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα), η οποία παρουσιάζεται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις νόσους που παρατίθενται παραπάνω.

Με την πρόσδεσή του στον παράγοντα TNFα, το Imraldi μειώνει τη διεργασία της φλεγμονής σε αυτές τις νόσους.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων.

Το Imraldi 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 δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Imraldi για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Imraldi μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Imraldi μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητά.

Συνήθως το Imraldi χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Imraldi 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 φλεγμονώδη νοσήματα των αρθρώσεων, τα οποία εμφανίζονται συνήθως για πρώτη φορά στην παιδική ηλικία.

Το Imraldi 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. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν πρώτα άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, στους ασθενείς θα χορηγηθεί το Imraldi 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 Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί Imraldi ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας στους ενήλικες. Το Imraldi μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητά.

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 επιδερμικών κυττάρων.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας στους ενήλικες. Το Imraldi χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας με σωματικό βάρος 30 kg ή μεγαλύτερο, στους οποίους η τοπική θεραπεία και οι φωτοθεραπείες είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά ή δεν ήταν κατάλληλες.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σε ενήλικες και εφήβους

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ονομάζεται και ανάστροφη ακμή) είναι μία μακροχρόνια και συχνά επώδυνη φλεγμονώδης νόσος του δέρματος. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ευαίσθητα οζίδια (εξογκώματα) και αποστήματα (δοθήνες) 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 Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σε ενήλικες και εφήβους από την ηλικία των 12 ετών. Το Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Imraldi.

Νόσος του Crohn σε ενήλικες και παιδιά

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί Imraldi ώστε 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 Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Αν έχετε ελκώδη κολίτιδα, μπορεί πρώτα να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Αν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί Imraldi 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.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία

- Ενηλίκων με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το οπίσθιο μέρος του οφθαλμού
- Σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το πρόσθιο μέρος 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 Imraldi δρα μειώνοντας αυτήν τη φλεγμονή.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imraldi

Μην χρησιμοποιήσετε το Imraldi

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης και της φυματίωσης (βλέπε «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 Imraldi

Αλλεργική αντίδραση

- Εάν έχετε **αλλεργικές αντιδράσεις** με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιζίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Imraldi και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για την ζωή.

Λοίμωξη

- Εάν έχετε μια **λοιμώξη**, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Imraldi. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία Imraldi. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν η πνευμονική λειτουργία σας είναι μειωμένη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι επικίνδυνες και συμπεριλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες ή βακτήρια, άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις (ασυνήθιστες λοιμώξεις που σχετίζονται με ένα αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα) και σηψαιμία (δηλητηρίαση αίματος). Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι πιθανό αυτές οι λοιμώξεις 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 είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Imraldi.

Φυματίωση

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις **φυματίωσης** σε ασθενείς που έλαβαν το Imraldi, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Imraldi. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού σας και έλεγχο (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς. 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 πάρει προληπτική θεραπεία για φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αψηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ταξίδια/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ζήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές όπου μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση είναι ενδημικές.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών 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**, εάν έχετε ενεργό ηπατίτιδα Β, ή υποψιάζεστε ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο να μολυνθείτε με τον ιό της ηπατίτιδας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας εξετάσει για ιό της ηπατίτιδας Β. Το Imraldi είναι πιθανό να επανενεργοποιήσει τη λοίμωξη με ηπατίτιδα Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή.

Ηλικία άνω των 65 ετών

Εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών μπορεί να είστε πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις ενώ λαμβάνετε Imraldi. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να δείξετε ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία λοίμωξης ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Imraldi. 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 **εγχείρηση ή σε επέμβαση στα δόντια**, ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Imraldi. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Imraldi.

Απομυελινωτική νόσος

Εάν υποφέρετε ή εμφανίσετε μια **απομυελινωτική νόσο** (μια νόσος που προσβάλλει τη μονωτική στοιβάδα γύρω από τα νεύρα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας), ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε ή να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Imraldi. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια, ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας.

Εμβόλια

Ορισμένα **εμβόλια** περιέχουν εξασθενημένες αλλά ζωντανές μορφές βακτηριδίων και ιών που προκαλούν νόσηση, και αυτά τα εμβόλια δε θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Imraldi. Ρωτήστε τον γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο. Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, τα παιδιά να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους προγραμματισμένους εμβολιασμούς για την ηλικία τους πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imraldi. Εάν λάβετε Imraldi ενώ είστε 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 Imraldi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Εάν υποφέρετε από **ήπια καρδιακή ανεπάρκεια** και λαμβάνετε θεραπεία με Imraldi, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. 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. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε Imraldi.

Πυρετός, μολωπισμός, αιμορραγία ή γλωμάδα

Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παραγάγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων του αίματος για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων ή που βοηθούν στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε **πυρετό** ο οποίος δεν υποχωρεί, ή **μώλωπα** ή **αιμορραγείτε** πολύ εύκολα ή φαίνεστε πολύ **γλωμοί**, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Καρκίνος

Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών **καρκίνου** σε παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Imraldi ή άλλο TNFα ανταγωνιστή. Ασθενείς με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης **λεμφώματος** (ενός καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα), και **λευχαιμία** (ενός καρκίνου που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών). Αν πάρετε το Imraldi μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας ειδικός και σοβαρός τύπος λεμφώματος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Imraldi. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα azathioprine ή mercaptopurine. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε azathioprine ή mercaptopurine με Imraldi.

Επιπλέον, περιπτώσεις **μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος** έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Imraldi. Εάν νέες περιοχές με δερματικές βλάβες εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν υπάρχουσες περιοχές με σημάδια ή δερματικές βλάβες αλλάξουν μορφή, ενημερώστε τον γιατρό 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 TNFα ανταγωνιστής. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNFα ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για εσάς.

Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το Imraldi 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 Imraldi σε παιδιά με πολυαρθρική νεανική αρθρίτιδα ηλικίας κάτω των 2 ετών. Μη χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 40 mg αν συνιστώνται δόσεις πέραν αυτής των 40 mg.

Άλλα φάρμακα και Imraldi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Imraldi μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Δε θα πρέπει να λαμβάνετε Imraldi με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εκδήλωσης σοβαρής λοίμωξης. Ο συνδυασμός του Imraldi

και της anakinra ή του abatacept δεν συνιστάται λόγω του πιθανού αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων και άλλων δυνητικών φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Θα πρέπει να εξετάζετε την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και να συνεχίσετε την χρήση της για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση με Imraldi.

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 Imraldi 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 Imraldi μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Εάν λαμβάνετε Imraldi 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 του Imraldi 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 Imraldi μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμού μηχανημάτων. Αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μπορεί να προκύψουν μετά τη λήψη του Imraldi.

Το Imraldi περιέχει νάτριο και σορβιτόλη

Σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 20 mg σορβιτόλης σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Αν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,8 ml δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imraldi

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.

Ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται μόνο ως δόση των 40 mg. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν δόση χαμηλότερη της πλήρους δόσης των 40 mg. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα ιδιοσκευάσματα τα οποία προσφέρουν αυτήν την επιλογή.

Το Imraldi ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Η συνηθισμένη δοσολογία για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

είναι 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ως εφάπαξ δόση.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνεχίζεται όσο χορηγείται το Imraldi. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Imraldi μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δε λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Imraldi, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών και άνω με βάρος από 10 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 2 ετών και άνω με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος από 15 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Ενήλικες με ψωρίαση

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες με ψωρίαση είναι αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), η οποία ακολουθείται από 40 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μια εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Imraldi για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας. Εάν αυτή η δόση δεν λειτουργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με ψωρίαση κατά πλάκας

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με διαπητική ιδρωταδενίτιδα

Το σύννηθες δοσολογικό σχήμα για τη διαπητική ιδρωταδενίτιδα είναι μια αρχική δόση 160 mg (δηλ. τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από μία δόση 80 mg (δηλ. δύο ενέσεις των 40 mg σε μία 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 βάρους 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενα από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα αργότερα. Εάν έχετε ανεπαρκή ανταπόκριση στο Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση στα 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Συνιστάται η καθημερινή χρήση αντισηπτικού σαπουνιού 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, αρχίζοντας δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα, και ακολούθως 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 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 συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 40 mg, ακολουθούμενο από 20 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν λειτουργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως 17 ετών με βάρος 40 kg ή μεγαλύτερο:

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 80 mg (ως δύο ενέσεις σε μία μέρα) ακολουθούμενο από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg την ημέρα για δύο συνεχόμενες ημέρες) ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα

Η συνήθης δόση Imraldi για ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα είναι 160 mg αρχικά (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία μέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες) ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις σε μία μέρα) δύο εβδομάδες αργότερα και, στη συνέχεια, 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε 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 Imraldi 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 μετά. 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 συνιστώμενη δόση τους.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο

Η συνήθης δόση Imraldi 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 μετά. 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 συνιστώμενη δόση τους.

Ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα

Η συνήθης δόση για ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις σε μία μέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Imraldi για όσο διάστημα σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.

Στη μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα, τα κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συνεχίζονται όταν λαμβάνετε Imraldi. Το Imraldi μπορεί επίσης να χορηγηθεί μόνο του.

Παιδιά και έφηβοι με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα από την ηλικία των 2 ετών

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg

Η συνήθης δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 40 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο

Η συνήθης δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Imraldi χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Για οδηγίες χρήσης, ανατρέξτε στην παράγραφο 7.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Imraldi από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε την ένεση του Imraldi πιο συχνά από ό,τι πρέπει, θα πρέπει να καλέσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και να του/της εξηγήσετε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση από την απαιτούμενη. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Imraldi

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση για την επόμενη δόση του Imraldi 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 Imraldi

Η απόφαση να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Imraldi θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας. Τα συμπτώματά 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 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 ελαφρές έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε διάστημα 4 μηνών ή περισσότερο μετά την τελευταία ένεση Imraldi.

Αναζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης,
- οίδημα προσώπου, χεριών και ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία αναπνοής κατά την προσπάθεια ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα ασθένειας, πηλγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση,
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης,
- βήχα,
- μυρμήγκιασμα,
- μούδιασμα,
- διπλωπία,
- αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- τοπικό πρήξιμο, ή ανοιχτό έλκος το οποίο δε θεραπεύεται,
- σημεία και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές, όπως παρατεινόμενος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται κρυολόγημα, καταρροή, ιγμορίτιδα, πνευμονία),
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- 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,
- αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμηγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπτώματα συμπίεσης νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή του οφθαλμού,
- φλεγμονή των βλεφάρων και πρήξιμο του ματιού,
- ίλιγγος (αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- κοκκίνισμα,
- αιμάτωμα (σκληρό πρήξιμο με πηγμένο αίμα),
- βήχας,
- άσθμα,
- διακοπή της αναπνοής,
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία (φούσκωμα, καούρα),
- παλινδρόμηση,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηρότητα στα μάτια και ξηροστομία),
- κνησμός,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- μώλωπες,
- φλεγμονή του δέρματος (όπως έκζεμα),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εκδήλωση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων ψωρίασης,
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματοουρία,
- προβλήματα στους νεφρούς,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (συσσώρευση υγρού στο σώμα, η οποία προκαλεί πρήξιμο του ιστού που επηρεάζεται),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων,
- καθυστερημένη επούλωση.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται η φυματίωση και άλλες λοιμώξεις που προκύπτουν από μείωση της ανοσολογικής απόκρισης),
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα),
- λοιμώξεις του οφθαλμού,
- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- καρκίνος, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα (λέμφωμα) και μελάνωμα (ένα είδος δερματικού καρκίνου),
- 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,
- νευροπάθεια (βλάβη των νεύρων),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- αίσθημα ανώμαλου καρδιακού ρυθμού όπως παράλειψη καρδιακών παλμών,
- καρδιολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν διακοπή της αναπνοής ή πρήξιμο των αστραγάλων,
- έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- ένα σάκο στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας (ανεύρυσμα), φλεγμονή και θρόμβωση μίας φλέβας, απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν διακοπή της αναπνοής (συμπεριλαμβάνεται φλεγμονή),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μίας αρτηρίας των πνευμόνων),
- υπεζωκοτική συλλογή (μη φυσιολογική συλλογή υγρού στη περιοχή των πλευρών),
- φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και την πλάτη,
- δυσκολία στην κατάποση,
- οίδημα προσώπου,
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλή,
- ανώμαλη μυϊκή κατάπτωση,
- συστηματικός 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 στους 1.000 ανθρώπους):

- 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 του ματιού και σύνδρομο Guillain- Barré, μια πάθηση 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,
- ηπατίτιδα,
- επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β,

- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σας σύστημα),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),
- σύνδρομο Stevens-Johnson (αρχικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, πονοκέφαλο και εξάνθημα),
- οίδημα προσώπου που συνοδεύεται από αλλεργικές αντιδράσεις,
- πολύμορφο ερύθημα (φλεγμονώδες εξάνθημα δέρματος),
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,
- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος),
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνησμάδες 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 που συχνά είναι θανατηφόρο),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- Σάρκωμα Karosi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Karosi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος,
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (εμφανίζεται ως δερματικό εξάνθημα συνοδευόμενο από μυϊκή αδυναμία),
- Αύξηση βάρους (για τους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση βάρους ήταν μικρή).

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με το adalimumab μπορεί να μην έχουν συμπτώματα και μπορεί να ανακαλυφθούν μόνο με εξετάσεις αίματος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των ερυθροκυττάρων,
- αυξημένα λιπίδια αίματος,
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- υψηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των αιμοπεταλίων του αίματος,
- αυξημένο ουρικό οξύ αίματος,
- μη φυσιολογικές τιμές νατρίου του αίματος,
- χαμηλές τιμές ασβεστίου αίματος,
- χαμηλές τιμές φωσφόρου του αίματος,
- υψηλό σάκχαρο αίματος,
- υψηλές τιμές αίματος της γαλακτικής αφυδρογονάσης,
- παρουσία αυτοαντισωμάτων στο αίμα,
- χαμηλό κάλιο αίματος.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αυξημένη μέτρηση χολερυθρίνης (ηπατικές δοκιμασίες αίματος)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων του αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, 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 Imraldi

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 του κουτιού μετά την ένδειξη 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 πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εναλλακτικές συνθήκες φύλαξης:

Όταν απαιτείται (για παράδειγμα, όταν ταξιδεύετε), η κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Imraldi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) για μέγιστο χρονικό διάστημα έως 28 ημέρες - βεβαιωθείτε ότι η συσκευή τύπου πέννας είναι προστατευμένη από το φως. Αφού βγει από το ψυγείο με σκοπό να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, η συσκευή τύπου πέννας πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 28 ημερών ή να απορριφθεί, έστω και αν ξανατοποθετηθεί στο ψυγείο. Θα πρέπει να καταγράφετε την ημερομηνία κατά την οποία η συσκευή τύπου πέννας βγήκε για πρώτη φορά από το ψυγείο, καθώς και την ημερομηνία μετά από την οποία η συσκευή τύπου πέννας 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 Imraldi

- Η δραστική ουσία είναι adalimumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σορβιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Imraldi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται ως διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως ωχρό καστανό διάλυμα των 0,8 ml.

Το Imraldi διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2, 4 ή 6 προγεμισμένη(ες) συσκευή(ές) τύπου πέννας η (οι) οποία(ες) περιέχει(ουν) μια προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με μια βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα, ένα άκαμπτο προστατευτικό βελόνας, ένα έμβολο από καουτσούκ για χρήση από τον ασθενή, ενώ 2, 2, 4 ή 6 επιθέματα αλκοόλης περιλαμβάνονται στις συσκευασίες, αντίστοιχα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

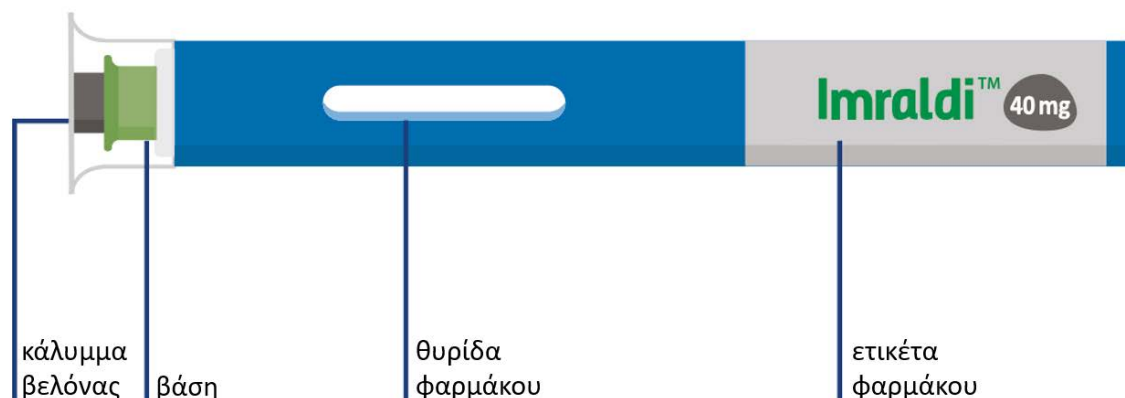
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

Ακολουθήστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες και σύντομα θα αποκτήσετε αυτοπεποίθηση για τη χορήγηση των ενέσεων.

- Προτού πραγματοποιήσετε την ένεση, ζητήστε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας να σας δείξει πώς να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πέννας. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα πρέπει να διασφαλίσουν ότι μπορείτε να χρησιμοποιήσετε σωστά τη συσκευή τύπου πέννας σας.

Η προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πέννας μίας δόσης



Δεν υπάρχει κουμπί στην προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πέννας.

Η βελόνα βρίσκεται κάτω από την πράσινη βάση. Όταν πιέσετε σταθερά στο δέρμα σας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, η ένεση θα ξεκινήσει αυτομάτως.

Φροντίδα της προγεμισμένης σας συσκευής τύπου πέννας

Φύλαξη της συσκευής τύπου πέννας

- Φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πέννας στο ψυγείο, αλλά μην την καταψύχετε.
- Φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πέννας στο χάρτινο κουτί της και μακριά από το φως.
- Κρατάτε τη συσκευή τύπου πέννας σε μέρος που δεν βλέπουν και δεν φτάνουν τα παιδιά.

Απόρριψη της συσκευής τύπου πέννας

- Χρησιμοποιείτε κάθε συσκευή τύπου πέννας μία μόνο φορά. Μην επαναχρησιμοποιείτε καμία συσκευή τύπου πέννας.
- Πετάτε τη χρησιμοποιημένη σας συσκευή τύπου πέννας σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Προφυλάξεις

- Αν σας έπεσε κάτω η συσκευή τύπου πέννας με το κάλυμμα ΤΟΠΟΘΕΤΗΜΕΝΟ, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πέννας.
Αν σας έπεσε κάτω η συσκευή τύπου πέννας αφού ΑΦΑΙΡΕΘΗΚΕ το κάλυμμα, μην την χρησιμοποιήσετε. Η βελόνα μπορεί να είναι βρόμικη ή να έχει υποστεί ζημιά.
- Μην χρησιμοποιείτε συσκευή τύπου πέννας που έχει υποστεί ζημιά.

Φροντίδα της θέσης ένεσης

- Επιλέξτε μια περιοχή με λίπος για την ένεση:
Οι περιοχές με λίπος, όπως το στομάχι, αποτελούν γενικώς τις καλύτερες θέσεις ένεσης. Οι περιοχές με λίπος είναι κατάλληλες για τη σωστή εισαγωγή της βελόνας.
- Χρησιμοποιείτε διαφορετική θέση ένεσης κάθε φορά:
Κατά την επιλογή μιας θέσης ένεσης, διαλέξτε μια περιοχή που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα προκειμένου να αποφύγετε πόνο και μώλωπες.

Πώς να κάνετε την ένεση με την προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πένα

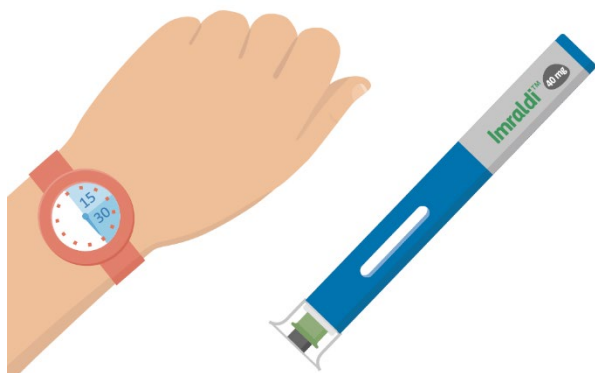
1. Απαραίτητα υλικά



Τοποθετήστε την προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πένα και τα επιθέματα αλκοόλης σε μια καθαρή, στεγνή επιφάνεια.

- Μην ξεχάσετε να πλύνετε τα χέρια σας!
- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

2. Περιμένετε 15-30 λεπτά



Περιμένετε 15-30 λεπτά ώστε η προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πένα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου, κάτι που βοηθά να μειωθεί ο πόνος κατά τη διάρκεια της ένεσης.

- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

3. Επιθεωρήστε το φάρμακο και την ημερομηνία λήξης

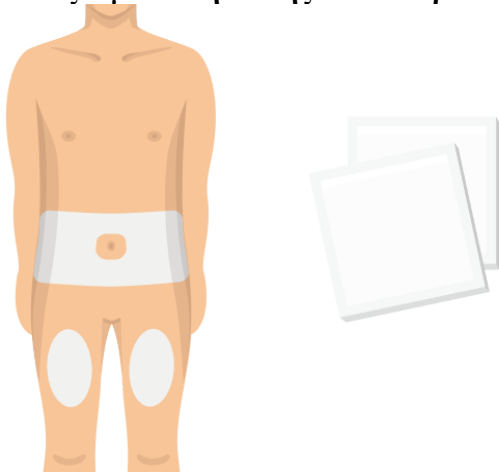


Να βεβαιώνετε πάντα ότι το φάρμακό σας είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό, δεν έχει σωματίδια και δεν έχει λήξει. Αν το φάρμακό σας δεν είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό, έχει σωματίδια ή έχει λήξει, μην το χρησιμοποιήσετε.

Αν δείτε 1 ή περισσότερες φυσαλίδες αέρα, δεν πειράζει. Δεν χρειάζεται να τις απομακρύνετε.

- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

4. Επιλέξτε μια θέση ένεσης και καθαρίστε το δέρμα

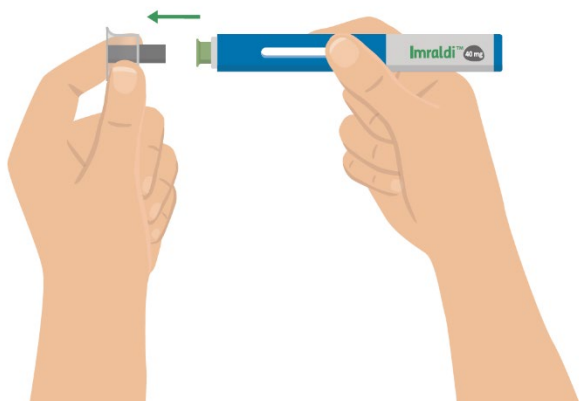


Επιλέξτε μια θέση ένεσης στο σώμα σας. Η κοιλιά (εκτός από την περιοχή γύρω από τον αφαλό) ή οι μηροί είναι τα καλύτερα σημεία.

Καθαρίστε τη θέση ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης. Μην αγγίζετε ξανά την περιοχή πριν από την ένεση.

- Αποφύγετε περιοχές του δέρματος που πονάνε, είναι μολωπισμένες, απολεπίζονται ή έχουν κοκκινίλες.

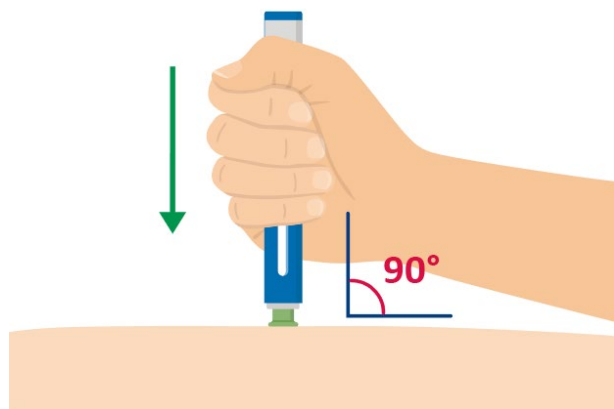
5. Τραβήξτε και αφαιρέστε το διαφανές κάλυμμα της βελόνας



Τραβήξτε προσεκτικά από τη συσκευή τύπου πένα το διαφανές κάλυμμα της βελόνας με το μεταλλικό κεντρικό μέρος.

Είναι φυσιολογικό να δείτε μερικές σταγόνες υγρού να εξέρχονται από τη βελόνα. Αν δεν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση αλλά αφαιρέσετε το κάλυμμα **μην το επανατοποθετήσετε στη βελόνα**. Αυτό θα μπορούσε να λυγίσει ή να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα. Μπορεί να τρυπηθείτε κατά λάθος ή να σπαταλήσετε φάρμακο.

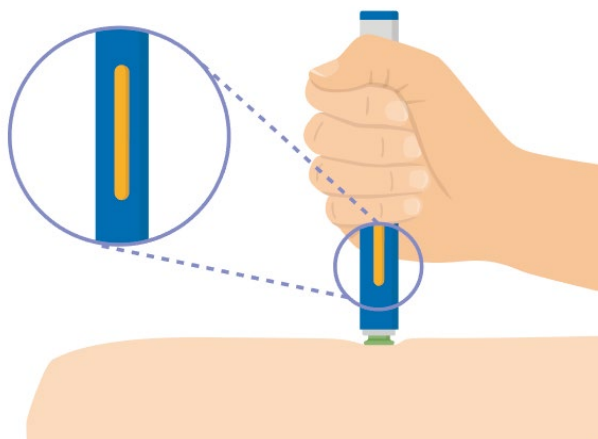
6. Εφαρμόστε την πράσινη βάση, πιέστε προς τα κάτω, και κρατήστε σταθερά



Τοποθετήστε την πράσινη βάση κάθετα (90 μοίρες) στο δέρμα σας και πιέστε ολόκληρη την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σταθερά προς τα κάτω για να ξεκινήσετε την ένεση.

- Όταν πιέζετε προς τα κάτω, ξεκινά η ένεση. Μπορεί να ακούσετε ένα 1ο κλικ.

7. Συνεχίστε να κρατάτε σταθερά



Κρατήστε σταθερά τη συσκευή τύπου πέννας πάνω στο δέρμα σας μέχρι ο κίτρινος δείκτης να γεμίσει τη θυρίδα του φαρμάκου και να σταματήσει να κινείται.

- Έπειτα από αρκετά δευτερόλεπτα, μπορεί να ακούσετε ένα 2ο κλικ.

8. Επιβεβαιώστε την ολοκλήρωση και απορρίψτε

Έχετε πάρει τη δόση σας αν...

- ✓ «Όλη» η θυρίδα είναι κίτρινη
- ✓ Δεν διέρρευσε καθόλου φάρμακο (μια μικρή σταγόνα είναι εντάξει)



Αφού κάνετε την ένεση του Imraldi, επιβεβαιώστε ότι ολόκληρη η θυρίδα του φαρμάκου είναι κίτρινη.

Πετάξτε τη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πένα σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

- Δεν είστε σίγουροι αν λάβατε τη δόση σας; Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Imraldi 40 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα adalimumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να χρησιμοποιεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας λάβει Imraldi καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi. Φυλάξτε αυτήν την Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς μαζί σας ή με το παιδί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας του και για 4 μήνες μετά από την τελευταία ένεση του Imraldi του παιδιού 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 ασθένειας τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν το παιδί σας εμφανίσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας 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 Imraldi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας χρησιμοποιήσει το Imraldi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imraldi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imraldi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Imraldi και ποια είναι η χρήση του

Το Imraldi περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού σας.

Το Imraldi προορίζεται για τη θεραπεία των ακόλουθων:

- της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας,
- της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα,
- της παιδιατρικής ψωρίασης κατά πλάκας,
- της νεανικής διαπητητικής ιδρωταδενίτιδας,
- της παιδιατρικής νόσου του Crohn,
- της παιδιατρικής ελκώδους κολίτιδας,
- της παιδιατρικής ραγοειδίτιδας.

Η δραστική ουσία του Imraldi, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο.

Ο στόχος του adalimumab είναι μια πρωτεΐνη που λέγεται παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα), η οποία παρουσιάζεται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις νόσους που παρατίθενται παραπάνω. Με την πρόσδεσή του στον παράγοντα TNFα, το Imraldi μειώνει τη διεργασία της 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 φλεγμονώδη νοσήματα των αρθρώσεων, τα οποία εμφανίζονται συνήθως για πρώτη φορά στην παιδική ηλικία.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας και της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν πρώτα άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, στους ασθενείς θα χορηγηθεί το Imraldi για τη θεραπεία της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή 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 επιδερμικών κυττάρων.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σοβαρής 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 ή δεν ήταν κατάλληλες.

Εφηβική διαπυητική ιδρωταδενίτιδα

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ονομάζεται και ανάστροφη ακμή) είναι μία μακροχρόνια και συχνά επώδυνη φλεγμονώδης νόσος του δέρματος. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ευαίσθητα οζίδια (εξογκώματα) και αποστήματα (δοθήνες) 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 Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών. Το Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Imraldi.

Παιδιατρική νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το Imraldi ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου του Crohn σε παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Στους ασθενείς δίδεται αρχικά άλλη φαρμακευτική αγωγή. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, στους ασθενείς θα δίδεται Imraldi ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου.

Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος του παχέος εντέρου. Το Imraldi 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 χορηγηθεί το Imraldi για να περιοριστούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου.

Παιδιατρική ραγοειδίτιδα

Η μη-λοιμώδης ραγοειδίτιδα είναι μία φλεγμονώδης ασθένεια που επηρεάζει ορισμένα τμήματα του οφθαλμού.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών από την ηλικία των 2 ετών με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το πρόσθιο μέρος 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 Imraldi δρα μειώνοντας αυτήν τη φλεγμονή.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας χρησιμοποιήσει το Imraldi

Μην χρησιμοποιήσετε το Imraldi

- 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 και της φυματίωσης (βλέπε «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 μέτριας ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας του παιδιού σας. 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 του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Imraldi.

Αλλεργική αντίδραση

- Εάν το παιδί σας έχει **αλλεργικές αντιδράσεις** με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιζίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Imraldi και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για την ζωή.

Λοίμωξη

- Εάν το παιδί σας έχει μια **λοιμώξη**, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Imraldi. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Το παιδί σας μπορεί να εμφανίσει λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνει τη θεραπεία Imraldi. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν η πνευμονική λειτουργία του είναι μειωμένη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι επικίνδυνες και συμπεριλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες ή βακτήρια, άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις (ασυνήθιστες λοιμώξεις που σχετίζονται με ένα αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα) και σηψαιμία (δηλητηρίαση αίματος). Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι πιθανό αυτές οι λοιμώξεις 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 οδοντικά προβλήματα. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Imraldi.

Φυματίωση

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις **φυματίωσης** σε ασθενείς που έλαβαν το Imraldi, ο γιατρός σας θα εξετάσει το παιδί σας για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσει να λαμβάνει το Imraldi. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού του παιδιού σας και έλεγχο (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς του παιδιού σας. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας είχε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθε σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Φυματίωση μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ακόμη και εάν το παιδί σας έχει πάρει προληπτική θεραπεία για

φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αφηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ταξίδια/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας έχει ζήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές όπου μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση είναι ενδημικές.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας έχει ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις.

Ιός ηπατίτιδας Β

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας είναι φορέας του **ιού της ηπατίτιδας Β**, εάν έχει ενεργό ηπατίτιδα Β, ή υποψιάζεστε ότι βρίσκεται σε κίνδυνο να μολυνθεί με τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ο γιατρός του παιδιού σας θα πρέπει να εξετάσει το παιδί σας για ιό της ηπατίτιδας Β. Το Imraldi είναι πιθανό να επανενεργοποιήσει τη λοίμωξη με ηπατίτιδα Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν το παιδί σας λαμβάνει και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή.

Χειρουργική επέμβαση ή οδοντιατρική επέμβαση

Εάν το παιδί σας πρόκειται να υποβληθεί σε **εγχείρηση ή σε επέμβαση στα δόντια** ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνει Imraldi. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Imraldi.

Απομυελινωτική νόσος

Εάν το παιδί σας υποφέρει ή εμφανίσει μια **απομυελινωτική νόσο** (μια νόσος που προσβάλλει τη μονωτική στοιβάδα γύρω από τα νεύρα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας), ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβει ή να συνεχίσει να λαμβάνει το Imraldi. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν το παιδί σας εμφανίσει συμπτώματα, όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια, ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος.

Εμβόλια

Ορισμένα **εμβόλια** περιέχουν εξασθενημένες αλλά ζωντανές μορφές βακτηριδίων και ιών που προκαλούν νόσηση, και αυτά τα εμβόλια δε θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Imraldi. Ρωτήστε τον γιατρό σας πριν το παιδί σας λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο. Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, τα παιδιά να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους προγραμματισμένους εμβολιασμούς για την ηλικία τους πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imraldi. Εάν λάβετε Imraldi ενώ είστε 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 Imraldi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Εάν το παιδί σας υποφέρει από **ήπια καρδιακή ανεπάρκεια** και λαμβάνει θεραπεία με Imraldi, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν το παιδί σας είχε στο παρελθόν ή υποφέρει από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. Εάν παρουσιάσει νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια ή πρήξιμο ποδιών του) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το παιδί σας πρέπει να λάβει Imraldi.

Πυρετός, μωλωπισμός, αιμορραγία ή γλωμάδα

Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παραγάγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων του αίματος για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων ή που βοηθούν στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν το παιδί σας εμφανίσει **πυρετό** ο οποίος δεν υποχωρεί, ή **μώλωπα** ή **αιμορραγεί** πολύ εύκολα ή φαίνεται πολύ **γλωμό**, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Καρκίνος

Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών **καρκίνου** σε παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Imraldi ή άλλο TNFα ανταγωνιστή. Ασθενείς με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης **λεμφώματος** (ενός καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα), και λευχαιμία (ενός καρκίνου που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών). Αν το παιδί σας πάρει το Imraldi μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας ειδικός και σοβαρός τύπος λεμφώματος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Imraldi. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα azathioprine ή mercaptopurine. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας λαμβάνει azathioprine ή mercaptopurine με Imraldi.

Επιπλέον, περιπτώσεις **μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος** έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Imraldi. Εάν νέες περιοχές με δερματικές βλάβες εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν υπάρχουσες περιοχές με σημάδια ή δερματικές βλάβες αλλάξουν μορφή, ενημερώστε τον γιατρό 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 TNFα ανταγωνιστής. Εάν το παιδί σας πάσχει από ΧΑΠ ή καπνίζει πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNFα ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για το παιδί σας.

Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το Imraldi 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 Imraldi

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

Μπορεί να λαμβάνει το Imraldi μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Το παιδί σας δε θα πρέπει να λαμβάνει Imraldi με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εκδήλωσης σοβαρής λοίμωξης. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Θα πρέπει να εξετάζετε την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και να συνεχίσετε την χρήση της για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση με Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Εάν λαμβάνετε Imraldi 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 του Imraldi 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 Imraldi μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμού μηχανημάτων. Αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μπορεί να προκύψουν μετά τη λήψη του Imraldi.

Το Imraldi περιέχει νάτριο και σορβιτόλη

Σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 20 mg σορβιτόλης σε κάθε φιαλίδιο. Αν ο γιατρός έχει πει στο παιδί σας ότι έχει δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν το παιδί σας πάρει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,8 ml δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imraldi

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του παιδιού σας ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με οποιαδήποτε οδηγία ή εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια άλλη περιεκτικότητα του Imraldi εάν το παιδί σας χρειάζεται μια διαφορετική δόση.

Παιδιά και έφηβοι με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος από 10 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών και άνω με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος από 15 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Παιδιά και έφηβοι με ψωρίαση κατά πλάκας

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μια εβδομάδα μετά. Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Έφηβοι με διαπητική ιδρωταδενίτιδα από 12 έως 17 ετών βάρους 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενα από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα αργότερα. Εάν έχετε ανεπαρκή ανταπόκριση στο Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση στα 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Συνιστάται η καθημερινή χρήση αντισηπτικού σαπουνιού στις προσβεβλημένες περιοχές.

Παιδιά και έφηβοι με νόσο του Crohn

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως 17 ετών με βάρος λιγότερο από 40 kg

Το συνιστώμενο 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 μία αρχική δόση των 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε 1 ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg ύστερα από δύο εβδομάδες.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργεί αρκετά καλά, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως 17 ετών με βάρος 40 kg ή μεγαλύτερο

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 80 mg (ως δύο ενέσεις των 40 mg σε μία μέρα) ακολουθούμενο από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg την ημέρα για δύο συνεχόμενες ημέρες) ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα.

Κατόπιν, 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 σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 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 Imraldi 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 μετά. 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 συνιστώμενη δόση τους.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο

Η συνήθης δόση Imraldi 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 μετά. 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 συνιστώμενη δόση τους.

Παιδιά και έφηβοι με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα από την ηλικία των 2 ετών

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg

Η συνήθης δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 40 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο

Η συνήθης δόση του Imraldi 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.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Imraldi χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Για οδηγίες χρήσης, ανατρέξτε στην παράγραφο 7.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Imraldi από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε ένεση μεγαλύτερης ποσότητας του υγρού του Imraldi ή αν κάνετε ένεση με το Imraldi πιο συχνά από ό,τι πρέπει, θα πρέπει να καλέσετε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας και να του/της εξηγήσετε ότι το παιδί σας πήρε μεγαλύτερη δόση από την απαιτούμενη. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία ή το φιαλίδιο του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν χρησιμοποιήσετε μικρότερη δόση του Imraldi από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε ένεση μικρότερης ποσότητας του υγρού του Imraldi ή αν κάνετε ένεση με το Imraldi λιγότερο συχνά από ό,τι πρέπει, θα πρέπει να καλέσετε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας και να του εξηγήσετε ότι το παιδί σας πήρε μικρότερη δόση. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία ή το φιαλίδιο του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Imraldi

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση στο παιδί σας, θα πρέπει να κάνετε την ένεση της δόσης του Imraldi αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν χορηγήστε την επόμενη δόση του παιδιού σας την ημέρα που είχε αρχικά προγραμματισθεί, εάν δεν είχατε ξεχάσει τη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Imraldi

Η απόφαση να σταματήσει το παιδί σας να χρησιμοποιεί το Imraldi 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 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 ελαφρές έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε διάστημα 4 μηνών ή περισσότερο μετά την τελευταία ένεση Imraldi.

Αναζητήστε επειγόντως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης,
- οίδημα προσώπου, χεριών και ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία αναπνοής κατά την προσπάθεια ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα ασθένειας, πηγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση,
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης,
- βήχα,
- μυρμήγκιασμα,
- μούδιασμα,
- διπλωπία,
- αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- τοπικό πρήξιμο, ή ανοιχτό έλκος το οποίο δε θεραπεύεται,
- σημεία και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές, όπως παρατεινόμενος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται κρυολόγημα, καταρροή, ιγμορίτιδα, πνευμονία),
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- 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,
- αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμηγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπτώματα συμπίεσης νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή του οφθαλμού,
- φλεγμονή των βλεφάρων και πρήξιμο του ματιού,
- ίλιγγος (αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- κοκκίνισμα,
- αιμάτωμα (σκληρό πρήξιμο με πηγμένο αίμα),
- βήχας,
- άσθμα,
- διακοπή της αναπνοής,
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία (φούσκωμα, καούρα),
- παλινδρόμηση,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηρότητα στα μάτια και ξηροστομία),
- κνησμός,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- μώλωπες,
- φλεγμονή του δέρματος (όπως έκζεμα),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εκδήλωση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων ψωρίασης,
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματοουρία,
- προβλήματα στους νεφρούς,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (συσσωρευση υγρού στο σώμα, η οποία προκαλεί πρήξιμο του ιστού που επηρεάζεται),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων,
- καθυστερημένη επούλωση.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται η φυματίωση και άλλες λοιμώξεις που προκύπτουν από μείωση της ανοσολογικής απόκρισης),
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα),
- λοιμώξεις του οφθαλμού,
- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),

- καρκίνος, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα (λέμφωμα) και μελάνωμα (ένα είδος δερματικού καρκίνου),
- 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,
- νευροπάθεια (βλάβη των νεύρων),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- αίσθημα ανώμαλου καρδιακού ρυθμού όπως παράλειψη καρδιακών παλμών,
- καρδιολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν διακοπή της αναπνοής ή πρήξιμο των αστραγάλων,
- έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- ένα σάκο στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας (ανεύρυσμα), φλεγμονή και θρόμβωση μίας φλέβας, απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν διακοπή της αναπνοής (συμπεριλαμβάνεται φλεγμονή),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μίας αρτηρίας των πνευμόνων),
- υπεζωκοτική συλλογή (μη φυσιολογική συλλογή υγρού στη περιοχή των πλευρών),
- φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και την πλάτη,
- δυσκολία στην κατάποση,
- οίδημα προσώπου,
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδης ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλή,
- ανώμαλη μυϊκή κατάπτωση,
- συστηματικός 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 στους 1.000 ανθρώπους):

- 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 του ματιού και σύνδρομο Guillain- Barré, μια πάθηση 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,
- ηπατίτιδα,
- επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σας σύστημα),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),
- σύνδρομο Stevens-Johnson (αρχικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, πονοκέφαλο και εξάνθημα),
- οίδημα προσώπου που συνοδεύεται από αλλεργικές αντιδράσεις,
- πολύμορφο ερύθημα (φλεγμονώδες εξάνθημα δέρματος),
- 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 που συχνά είναι θανατηφόρο),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- Σάρκωμα Karosi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Karosi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος,
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (εμφανίζεται ως δερματικό εξάνθημα συνοδευόμενο από μυϊκή αδυναμία),
- Αύξηση βάρους (για τους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση βάρους ήταν μικρή).

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με το adalimumab μπορεί να μην έχουν συμπτώματα και μπορεί να ανακαλυφθούν μόνο με εξετάσεις αίματος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των ερυθροκυττάρων,
- αυξημένα λιπίδια αίματος,
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- υψηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των αιμοπεταλίων του αίματος,
- αυξημένο ουρικό οξύ αίματος,
- μη φυσιολογικές τιμές νατρίου του αίματος,
- χαμηλές τιμές ασβεστίου αίματος,
- χαμηλές τιμές φωσφόρου του αίματος,
- υψηλό σάκχαρο αίματος,
- υψηλές τιμές αίματος της γαλακτικής αφυδρογονάσης,
- παρουσία αυτοαντισωμάτων στο αίμα,
- χαμηλό κάλιο αίματος.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αυξημένη μέτρηση χολερυθρίνης (ηπατικές δοκιμασίες αίματος)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων του αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας 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 Imraldi

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 του κουτιού μετά την ένδειξη 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 Imraldi

- Η δραστική ουσία είναι adalimumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σορβιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Imraldi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο διατίθεται ως διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως ωχρό καστανό διάλυμα των 0,8 ml.

Το φιαλίδιο του Imraldi είναι ένα γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει ένα διάλυμα adalimumab. Μία συσκευασία περιέχει 2 κουτιά, κάθε ένα εκ των οποίων περιέχει 1 φιαλίδιο, 1 άδεια αποστειρωμένη σύριγγα, 1 βελόνα, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου και 2 επιθέματα αλκοόλης.

Το Imraldi μπορεί να είναι διαθέσιμο με τη μορφή φιαλιδίου, προγεμισμένης σύριγγας ή/και προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

Οι ακόλουθες οδηγίες εξηγούν τον τρόπο με τον οποίο ενίεται το Imraldi. Παρακαλώ διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός του παιδιού σας ή ο βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για την τεχνική της έγχυσης και τη δόση που θα πρέπει να δώσετε στο παιδί σας. Μην επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση στο παιδί σας παρά μόνον όταν είστε σίγουρος ότι έχετε κατανοήσει τον τρόπο προετοιμασίας και εκτέλεσης της έγχυσης. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, μπορείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση ή να σας την κάνει κάποιιο άλλο άτομο, όπως για παράδειγμα κάποιιο μέλος της οικογένειάς σας ή κάποιος φίλος.

Η αποτυχία εκτέλεσης των ακόλουθων βημάτων όπως περιγράφονται ενδέχεται να προκαλέσει επιμόλυνση που μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη του παιδιού σας.

Η ένεση αυτή δε θα πρέπει να αναμιχθεί στην ίδια σύριγγα ή φιαλίδιο με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Φροντίδα του φιαλιδίου σας

Φύλαξη του φιαλιδίου

- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο ψυγείο, αλλά μην το καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο χάρτινο κουτί του και μακριά από το φως.
- Κρατάτε το φιαλίδιο σε μέρος που δεν βλέπουν και δεν φτάνουν τα παιδιά.

Απόρριψη του φιαλιδίου

- Χρησιμοποιείτε κάθε φιαλίδιο μία μόνο φορά. Μην επαναχρησιμοποιείτε ποτέ κανένα φιαλίδιο ούτε τα άλλα υλικά.
- Πετάτε το χρησιμοποιημένο σας φιαλίδιο σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Φροντίδα της θέσης ένεσης

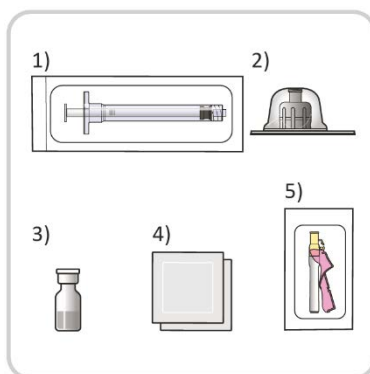
- Επιλέξτε μια περιοχή με λίπος για την ένεση:
Οι περιοχές με λίπος, όπως το στομάχι, αποτελούν γενικώς τις καλύτερες θέσεις ένεσης. Οι περιοχές με λίπος μπορούν να ανασηκωθούν ευκολότερα με τα δάχτυλα, ενώ είναι κατάλληλες για τη σωστή εισαγωγή της βελόνας.
- Χρησιμοποιείτε διαφορετική θέση ένεσης κάθε φορά:
Κατά την επιλογή μιας θέσης ένεσης, διαλέξτε μια περιοχή που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα προκειμένου να αποφύγετε πόνο και μώλωπες.
- Πιέστε αργά το έμβολο:
Ορισμένες φορές, η γρήγορη έγχυση μπορεί να γίνει επίπονη. Αν πιέσετε αργά το έμβολο της σύριγγας, η ένεση μπορεί να γίνει πιο άνετα.

Πώς να κάνετε την ένεση με το φιαλίδιό σας

1) Προετοιμασία

- Βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε τη σωστή ποσότητα (όγκος) που απαιτείται για τη δόση. Εάν δεν γνωρίζετε την ποσότητα, **ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ ΕΔΩ** και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.
- Θα χρειαστείτε ένα ειδικό δοχείο για τα απόβλητα, όπως δοχείο για αιχμηρά αντικείμενα ή δοχείο σύμφωνο με τις οδηγίες του νοσηλευτή, του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Τοποθετήστε το δοχείο στην επιφάνεια εργασίας σας.
- Πλύνετε καλά τα χέρια σας
- Αφαιρέστε το ένα κουτί που περιέχει μια σύριγγα, ένα προσαρμογέα φιαλιδίου, ένα φιαλίδιο, δύο επιθέματα αλκοόλης και μία βελόνα από το εξωτερικό κουτί. Αν υπάρχει μία δεύτερη συσκευασία στο κουτί για μια μελλοντική ένεση, τοποθετήστε τη πίσω στο ψυγείο αμέσως.

- Κοιτάξτε την ημερομηνία λήξης στο κουτί που θα χρησιμοποιηθεί. **MHN** χρησιμοποιήσετε κανένα στοιχείο εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία που αναγράφεται στο κουτί.
- Τοποθετήστε τα ακόλουθα αντικείμενα επάνω σε μια καθαρή επιφάνεια, **MHN** τα βγάλετε από τις μεμονωμένες συσκευασίες τους ακόμη.
 - ο 1) Μία σύριγγα του 1 ml
 - ο 2) Ένας προσαρμογέας φιαλιδίου
 - ο 3) Ένα φιαλίδιο για παιδιατρική χρήση Imraldi για έγχυση
 - ο 4) Δύο επιθέματα αλκοόλης
 - ο 5) Μία βελόνα

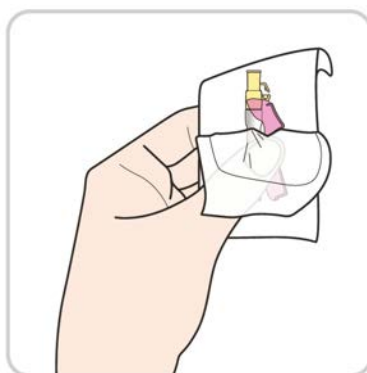


- Το Imraldi είναι ένα διαφανές έως ιριδίζον και άχρωμο έως ωχρό καστανό υγρό. **MHN** το χρησιμοποιήσετε εάν το υγρό δεν είναι διαφανές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό ή έχει μικροσωματίδια.

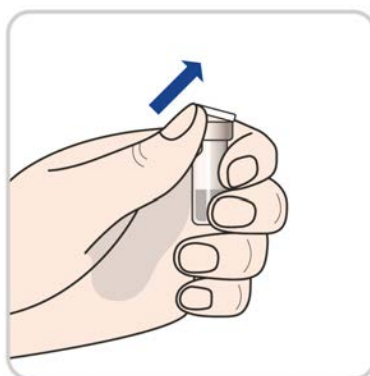
2) Προετοιμάζοντας τη δόση του Imraldi για έγχυση

Γενικός χειρισμός: **MHN** πετάτε οποιοδήποτε στοιχείο μέχρι να ολοκληρωθεί η έγχυση.

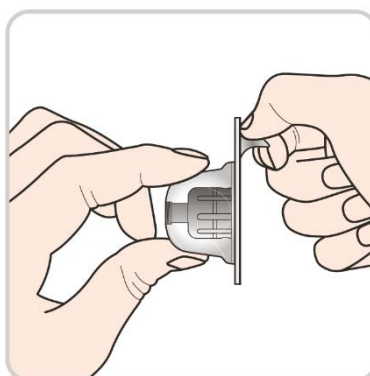
- Προετοιμάστε τη βελόνα με μερική αφαίρεση του καλύμματος της συσκευασίας από την άκρη πλησίον του κίτρινου συνδετικού της σύριγγας. Ανοίξτε τη συσκευασία τόσο όσο να εμφανιστεί το κίτρινο συνδετικό της σύριγγας. Τοποθετήστε τη συσκευασία κάτω με το διαφανές μέρος της προς τα επάνω.



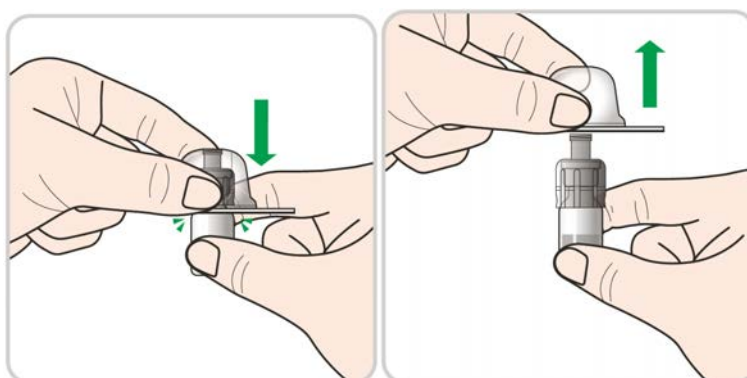
- Σπρώξτε προς τα πάνω το άσπρο πλαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου ώστε να φανεί το πόμα του φιαλιδίου.



- Χρησιμοποιήστε ένα επίθεμα αλκοόλης για να σκουπίσετε το πώμα του φιαλιδίου. ΜΗΝ αγγίζετε το πώμα αφού το σκουπίσετε με το επίθεμα αλκοόλης.
- Αφαιρέστε το κάλυμμα της συσκευασίας του προσαρμογέα του φιαλιδίου, αλλά μην βγάλετε εκτός συσκευασίας τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.



- Κρατήστε το φιαλίδιο με το πώμα προς τα επάνω.
- Έχοντας τον προσαρμογέα του φιαλιδίου στη διαφανή συσκευασία, προσαρμόστε τον στο πώμα του φιαλιδίου σπρώχνοντας προς τα κάτω και μέχρι ο προσαρμογέας του φιαλιδίου να κουμπώσει στη θέση του.
- Όταν είστε βέβαιοι ότι ο προσαρμογέας είναι συνδεδεμένος στο φιαλίδιο, αποδεσμεύστε τον από τη συσκευασία του.
- Τοποθετήστε προσεκτικά το φιαλίδιο και τον προσαρμογέα του φιαλιδίου στην καθαρή επιφάνεια εργασίας. Προσέξτε να μην πέσει. ΜΗΝ αγγίζετε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.



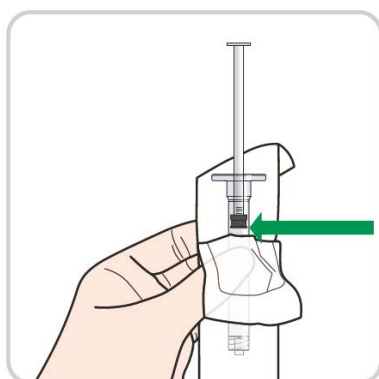
- Προετοιμάστε τη σύριγγα με μερική αφαίρεση του καλύμματος της συσκευασίας από την άκρη πλησίον της ράβδου του λευκού εμβόλου.
- Αφαιρέστε τη διαφανή συσκευασία τόσο όσο να φαίνεται η ράβδος του λευκού εμβόλου αλλά μην βγάλετε τη σύριγγα από τη συσκευασία.
- Κρατήστε τη συσκευασία της σύριγγας και τραβήξτε **ΑΡΓΑ** προς τα έξω το λευκό έμβολο έως ένδειξη 0,1 ml περισσότερο της συνιστώμενης δόσης (για παράδειγμα, αν η συνιστώμενη δόση

είναι 0,5 ml, τραβήξτε το λευκό έμβολο έως τα 0,6 ml). **ΠΟΤΕ** μην υπερβαίνετε την ένδειξη των 0,9 ml, ανεξάρτητα από την καθορισμένη δόση.

- Θα ρυθμίσετε τον όγκο της χορηγούμενης δόσης αργότερα.
- **ΜΗΝ** τραβάτε το λευκό έμβολο τελείως εκτός σύριγγας.

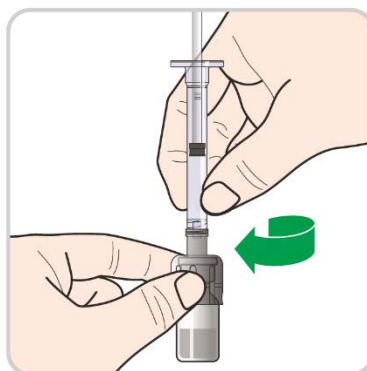
ΣΗΜΕΙΩΣΗ:

Εάν το λευκό έμβολο τραβηχτεί τελείως εκτός σύριγγας, πετάξτε τη σύριγγα και επικοινωνήστε με το πρόσωπο που σας προμήθευσε το Imraldi για αντικατάσταση. **ΜΗΝ** επιχειρήσετε να επανεισάγετε το λευκό έμβολο.

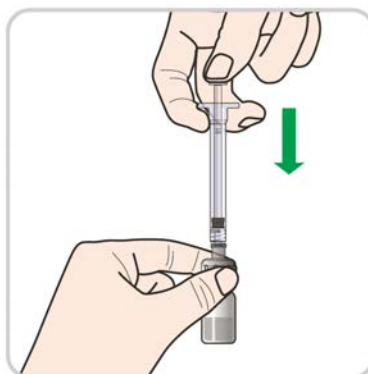


Δόση + 0,1 ml

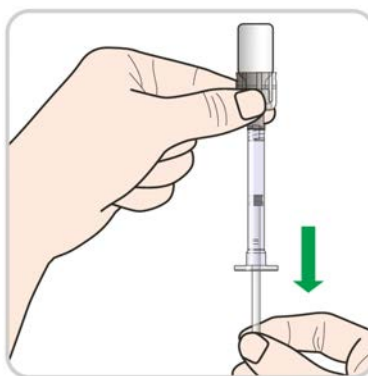
- **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε το λευκό έμβολο για την απομάκρυνση της σύριγγας από τη συσκευασία. Κρατήστε τη σύριγγα από τη βαθμονομημένη περιοχή και βγάλτε την από τη συσκευασία της. **ΜΗΝ** αφήνετε κάτω τη σύριγγα σε καμία περίπτωση.
- Κρατώντας σταθερά τον προσαρμογέα του φιαλιδίου, εισάγετε το άκρο της σύριγγας στον προσαρμογέα του φιαλιδίου και στρίψτε τη σύριγγα δεξιόστροφα με το ένα χέρι μέχρι να κουμπώσει. **ΜΗΝ** σφίγγετε δυνατά.



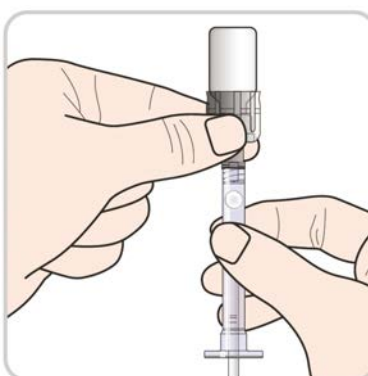
- Κρατώντας το φιαλίδιο, σπρώξτε το λευκό έμβολο μέχρι κάτω σε όλη του τη διαδρομή. Το βήμα αυτό είναι σημαντικό για να πάρετε τη σωστή δόση. Κρατήστε το λευκό έμβολο εντός και αναποδογυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα.



- Τραβήξτε **ΑΡΓΑ** το λευκό έμβολο προς τα έξω έως ένδειξη 0,1 ml περισσότερο της συνιστώμενης δόσης. Αυτό είναι σημαντικό για να πάρετε τη σωστή δόση. Θα ρυθμίσετε τον όγκο της χορηγούμενης δόσης στο βήμα 4 (Προετοιμασία της Δόσης). Εάν η συνιστώμενη δόση είναι 0,5 ml, τραβήξτε το λευκό έμβολο έως τα 0,6 ml. Θα δείτε το υγρό φάρμακο να πηγαίνει από το φιαλίδιο στη σύριγγα.



- Πιέστε το λευκό έμβολο σε όλη τη διαδρομή του προς τα πίσω έτσι ώστε να στείλει το υγρό φάρμακο πίσω στο φιαλίδιο. Ξανατραβήξτε **ΑΡΓΑ** το λευκό έμβολο προς τα έξω έως ένδειξη 0,1 ml περισσότερο της συνιστώμενης δόσης, αυτό είναι σημαντικό για να πάρετε τη σωστή δόση και να αποτρέψετε φυσαλίδες αέρα και κενά από αέρα στο υγρό φάρμακο. Θα ρυθμίσετε τον όγκο της χορηγούμενης δόσης στο βήμα 4 (Προετοιμασία της Δόσης).

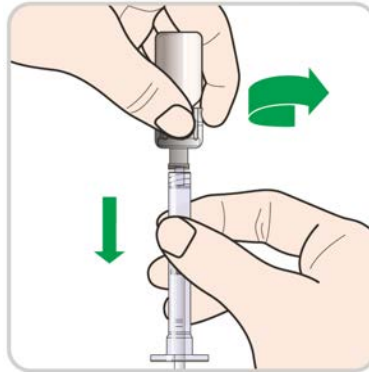


- Εάν παρατηρήσετε φυσαλίδες ή κενά από αέρα στο υγρό φάρμακο της σύριγγας, μπορείτε να επαναλάβετε τη διαδικασία αυτή μέχρι 3 φορές. **ΜΗΝ** ανακινείτε τη σύριγγα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ:

Εάν το λευκό έμβολο τραβηχτεί τελείως εκτός σύριγγας, πετάξτε τη σύριγγα και επικοινωνήστε με το πρόσωπο που σας προμήθευσε το Imraldi για αντικατάσταση. **ΜΗΝ** επιχειρήσετε να επανεισάγετε το λευκό έμβολο.

- Ενώ κρατάτε ακόμη τη σύριγγα όρθια από τη βαθμονομημένη περιοχή, απομακρύνετε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου και το φιαλίδιο στρίβοντας τον προσαρμογέα του φιαλιδίου με το άλλο χέρι. Βεβαιωθείτε ότι απομακρύνετε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου και το φιαλίδιο από τη σύριγγα. **ΜΗΝ** αγγίζετε το άκρο της σύριγγας.



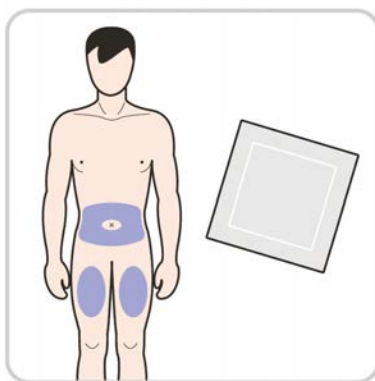
- Εάν είναι ορατά κοντά στο άκρο της σύριγγας μια μεγάλη φυσαλίδα αέρα ή κενό από αέρα, πιέστε **ΑΡΓΑ** το λευκό έμβολο μέσα στη σύριγγα μέχρι το υγρό να αρχίσει να εισέρχεται στο άκρο της σύριγγας. **ΜΗΝ** σπρώχνετε το λευκό έμβολο πέραν της ένδειξης της δόσης.
- Για παράδειγμα, εάν η συνιστώμενη δόση είναι 0,5 ml, **ΜΗΝ** σπρώχνετε το λευκό έμβολο πέραν της ένδειξης των 0,5 ml.
- Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι το υγρό που έμεινε στη σύριγγα είναι τουλάχιστον η συνιστώμενη σε ποσότητα δόση. Εάν η ποσότητα που απέμεινε είναι λιγότερη της συνιστώμενης δόσης, **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε τη σύριγγα και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Με το ελεύθερο χέρι σας, σηκώστε τη συσκευασία της σύριγγας με το κίτρινο συνδετικό να κοιτά προς τα κάτω.
- Κρατώντας τη σύριγγα όρθια, εισάγετε το άκρο της σύριγγας στο κίτρινο συνδετικό της σύριγγας και περιστρέψτε τη σύριγγα όπως δείχνει το βέλος στην εικόνα μέχρι να κουμπώσει καλά. Η βελόνα είναι τώρα προσαρμοσμένη στη σύριγγα.



- Απομακρύνετε τη συσκευασία της βελόνας, αλλά **ΜΗΝ** βγάλετε το διαφανές κάλυμμα της βελόνας.
- Τοποθετήστε τη σύριγγα στην καθαρή επιφάνεια εργασίας σας. Συνεχίστε με το σημείο της ένεσης και την προετοιμασία της δόσης άμεσα.

3) Επιλογή και προετοιμασία του σημείου της ένεσης

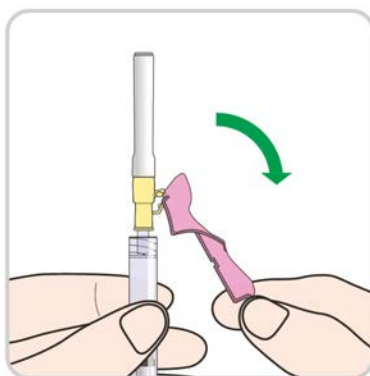
- Επιλέξτε ένα σημείο στο μηρό ή το στομάχι (εκτός από την περιοχή γύρω από τον αφαλό). **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε το ίδιο σημείο που χρησιμοποιήσατε για την τελευταία ένεση.
- Το νέο σημείο της ένεσης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 εκατοστά από το σημείο της προηγούμενης ένεσης.



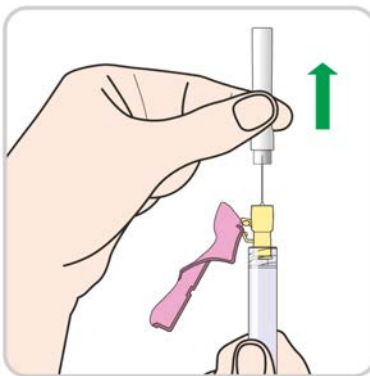
- **ΜΗΝ** κάνετε την ένεση σε μια περιοχή όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μωλωπισμένο, έχει σχηματιστεί ουλή, απολεπίζεται ή έχει κόκκινες περιοχές. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι υπάρχει κάποια φλεγμονή και θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.
- Για να μειώσετε την πιθανότητα της λοίμωξης, καθαρίστε με κυκλική κίνηση το σημείο όπου θα γίνει η ένεση με το άλλο επίθεμα αλκοόλης. **ΜΗΝ** ακουμπήσετε ξανά την περιοχή πριν από την ένεση.

4) Προετοιμασία της δόσης

- Σηκώστε τη σύριγγα με τη βελόνα να δείχνει προς τα επάνω.
- Χρησιμοποιείστε το άλλο σας χέρι για να φέρετε το ροζ κάλυμμα της βελόνας προς τα κάτω στο σώμα της σύριγγας.



- Απομακρύνετε το διαφανές κάλυμμα της βελόνας τραβώντας ευθεία προς τα πάνω με το άλλο σας χέρι.

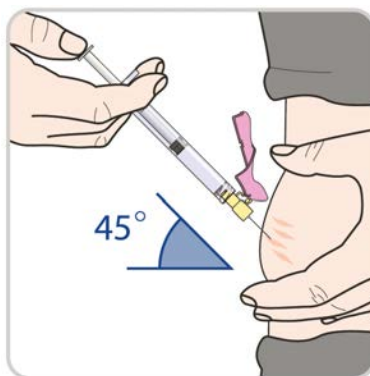


- Η βελόνα είναι καθαρή.
- **ΜΗΝ** αγγίζετε τη βελόνα.
- **ΜΗΝ** αφήνετε ποτέ τη σύριγγα κάτω μετά την απομάκρυνση του διαφανούς καλύμματος της βελόνας.

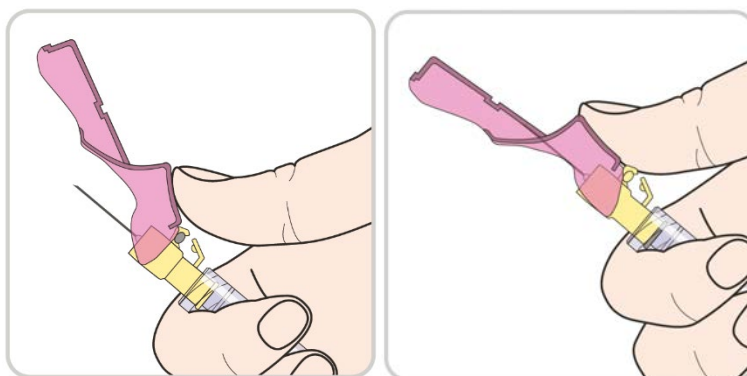
- **MHN** προσπαθήσετε να επανατοποθετήσετε το διαφανές κάλυμμα της βελόνας πίσω στη βελόνα.
- Κρατήστε τη σύριγγα στο ύψος του ματιού με τη βελόνα προς τα πάνω, ώστε να δείτε την ποσότητα καθαρά. Προσέξτε μην πεταχτεί υγρό φάρμακο στο μάτι σας.
- Επανελέγξτε τη συνιστώμενη δόση του φαρμάκου.
- Πιέστε απαλά το λευκό έμβολο μέσα στη σύριγγα μέχρι η σύριγγα να περιέχει τη συνιστώμενη δόση του υγρού. Περίσσειμα υγρού μπορεί να φύγει μέσω της βελόνας όταν σπρώχνετε το λευκό έμβολο. **MHN** σκουπίζετε τη βελόνα ή τη σύριγγα.

5) Ενίοντας το Imraldi

- Με το ελεύθερο χέρι πιάστε μαλακά την καθαρισμένη περιοχή του δέρματος και κρατήστε σταθερά.
- Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα σε γωνία 45 μοιρών προς το δέρμα.
- Με μια γρήγορη, σύντομη κίνηση πιέστε ολόκληρη τη βελόνα μέσα στο δέρμα.
- Αφήστε το δέρμα από το χέρι.
- Πιέστε το λευκό έμβολο για να ενέσετε το φαρμακευτικό υγρό μέχρι να αδειάσει η σύριγγα.
- Όταν αδειάσει η σύριγγα, απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα, προσέχοντας να την τραβήξετε με την ίδια γωνία με την οποία εισήλθε.



- Φέρτε απαλά το ροζ κάλυμμα της βελόνας προς το μέρος της βελόνας, κουμπώστε το στη θέση του και τη σύριγγα με τη βελόνα στην επιφάνεια εργασίας. **MHN** επανατοποθετείτε το διαφανές κάλυμμα της βελόνας πίσω στη βελόνα.



- Χρησιμοποιώντας ένα κομμάτι γάζας, πιέστε το σημείο της ένεσης για 10 δευτερόλεπτα. Μπορεί να τρέξει λίγο αίμα. **MHN** τρίψετε το σημείο της ένεσης. Εάν θέλετε χρησιμοποιήστε ένα λευκοπλάστ.

6) Απόρριψη υλικών

- Θα χρειαστείτε ένα ειδικό δοχείο για τα απόβλητα, όπως δοχείο για αιχμηρά αντικείμενα ή δοχείο σύμφωνα με τις οδηγίες του νοσηλευτή, του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

- Τοποθετείστε τη σύριγγα με τη βελόνα, το φιαλίδιο και τον προσαρμογέα του φιαλιδίου στο δοχείο αιχμηρών αντικειμένων. **ΜΗΝ** πετάτε τα αντικείμενα αυτά στα καθημερινά οικιακά απορρίμματα.
- Η σύριγγα, η βελόνα, το φιαλίδιο και ο προσαρμογέας του φιαλιδίου **ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ** να ξαναχρησιμοποιηθούν **ΠΟΤΕ**.
- Πάντοτε να φυλάσσετε τον ειδικό περιέκτη σε θέση που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Πετάξτε όλα τα υπόλοιπα χρησιμοποιημένα αντικείμενα στα καθημερινά οικιακά απορρίμματα.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Imraldi 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 μια Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε Imraldi καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi. Φυλάξτε αυτήν την Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και για 4 μήνες μετά από την τελευταία σας (ή του παιδιού σας) ένεση του Imraldi.
- 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 ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, 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 Imraldi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imraldi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imraldi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imraldi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Imraldi και ποια είναι η χρήση του

Το Imraldi περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού σας.

Το Imraldi προορίζεται για τη θεραπεία των ακόλουθων:

- ρευματοειδούς αρθρίτιδας,
- της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας,
- της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα,
- της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
- της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
- της ψωριασικής αρθρίτιδας,
- της ψωρίασης,
- της διαπητικής ιδρωταδενίτιδας,
- της νόσου του Crohn,
- της ελκώδους κολίτιδας,
- της μη-λοιμώδους ραγοειδίτιδας.

Η δραστική ουσία του Imraldi, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο.

Ο στόχος του adalimumab είναι μια πρωτεΐνη που λέγεται παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα), η οποία παρουσιάζεται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις νόσους που παρατίθενται παραπάνω. Με την πρόσδεσή του στον παράγοντα TNFα, το Imraldi μειώνει τη διεργασία της φλεγμονής σε

αυτές τις νόσους.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων.

Το Imraldi 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 δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Imraldi για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Imraldi μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Imraldi μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα.

Συνήθως το Imraldi χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Imraldi 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 φλεγμονώδη νοσήματα των αρθρώσεων, τα οποία εμφανίζονται συνήθως για πρώτη φορά στην παιδική ηλικία.

Το Imraldi 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. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν πρώτα άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, στους ασθενείς θα χορηγηθεί το Imraldi 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 Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί Imraldi ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας στους ενήλικες. Το Imraldi μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο 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 προσβάλλει 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 επιδερμικών κυττάρων.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας στους ενήλικες. Το Imraldi χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας με σωματικό βάρος 30 kg ή μεγαλύτερο, στους οποίους η τοπική θεραπεία και οι φωτοθεραπείες είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά ή δεν ήταν κατάλληλες.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σε ενήλικες και εφήβους

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ονομάζεται και ανάστροφη ακμή) είναι μία μακροχρόνια και συχνά επώδυνη φλεγμονώδης νόσος του δέρματος. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ευαισθησία οζίδια (εξογκώματα) και αποστήματα (δοθήνες) 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 Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σε ενήλικες και εφήβους από την ηλικία των 12 ετών. Το Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Imraldi.

Νόσος του Crohn σε ενήλικες και παιδιά

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί Imraldi ώστε 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 Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Αν έχετε ελκώδη κολίτιδα, μπορεί πρώτα να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Αν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί Imraldi 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.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία

- Ενηλίκων με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το οπίσθιο μέρος του οφθαλμού
- Σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το πρόσθιο μέρος 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 Imraldi

δρα μειώνοντας αυτήν τη φλεγμονή.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imraldi

Μην χρησιμοποιήσετε το Imraldi

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης και της φυματίωσης (βλέπε «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις»). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως π.χ. πυρετό, πηλγές, 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 Imraldi.

Αλλεργική αντίδραση

- Εάν έχετε **αλλεργικές αντιδράσεις** με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιζίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Imraldi και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για την ζωή.

Λοίμωξη

- Εάν έχετε μια **λοιμώξη**, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Imraldi. Εάν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία Imraldi. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν η πνευμονική λειτουργία σας είναι μειωμένη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι επικίνδυνες και συμπεριλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες ή βακτήρια, άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις (ασυνήθιστες λοιμώξεις που σχετίζονται με ένα αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα) και σηψαιμία (δηλητηρίαση αίματος). Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι πιθανό αυτές οι λοιμώξεις να είναι απειλητικές για τη ζωή. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πηλγές, αίσθημα κόπωσης ή οδοντικά προβλήματα. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Imraldi.

Φυματίωση

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις **φυματίωσης** σε ασθενείς που έλαβαν το Imraldi, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Imraldi. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού σας και έλεγχο (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Υπενθύμησης Ασθενούς. 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 πάρει προληπτική θεραπεία για φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αφηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ταξίδια/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ζήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές όπου μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση είναι ενδημικές.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών 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**, εάν έχετε ενεργό ηπατίτιδα Β, ή υποψιάζεστε ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο να μολυνθείτε με τον ιό της ηπατίτιδας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας εξετάσει για ιό της ηπατίτιδας Β. Το Imraldi είναι πιθανό να επανενεργοποιήσει τη λοίμωξη με ηπατίτιδα Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή.

Ηλικία άνω των 65 ετών

Εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών μπορεί να είστε πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις ενώ λαμβάνετε Imraldi. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να δείξετε ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία λοίμωξης ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Imraldi. 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 **εγχείρηση ή σε επέμβαση στα δόντια**, ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Imraldi. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Imraldi.

Απομυελινωτική νόσος

Εάν υποφέρετε ή εμφανίσετε μια **απομυελινωτική νόσο** (μια νόσος που προσβάλλει τη μονωτική στοιβάδα γύρω από τα νεύρα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας), ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε ή να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Imraldi. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια, ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας.

Εμβόλια

Ορισμένα **εμβόλια** περιέχουν εξασθενημένες αλλά ζωντανές μορφές βακτηριδίων και ιών που προκαλούν νόσηση, και αυτά τα εμβόλια δε θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Imraldi. Ρωτήστε τον γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο. Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, τα παιδιά να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους προγραμματισμένους εμβολιασμούς για την ηλικία τους πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imraldi. Εάν λάβετε Imraldi ενώ είστε 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 Imraldi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Εάν υποφέρετε από **ήπια καρδιακή ανεπάρκεια** και λαμβάνετε θεραπεία με Imraldi, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. 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. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε Imraldi.

Πυρετός, μολωπισμός, αιμορραγία ή γλωμάδα

Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παραγάγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων του αίματος για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων ή που βοηθούν 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

Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών **καρκίνου** σε παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Imraldi ή άλλο TNFα ανταγωνιστή. Ασθενείς με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης **λεμφώματος** (ενός καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα), και λευχαιμία (ενός καρκίνου που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών). Αν πάρετε το Imraldi μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας ειδικός και σοβαρός τύπος λεμφώματος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Imraldi. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα azathioprine ή mercaptopurine. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε azathioprine ή mercaptopurine με Imraldi.

Επιπλέον, περιπτώσεις **μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος** έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Imraldi. Εάν νέες περιοχές με δερματικές βλάβες εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν υπάρχουσες περιοχές με σημάδια ή δερματικές βλάβες αλλάξουν μορφή, ενημερώστε τον γιατρό 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 TNFα ανταγωνιστής. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNFα ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για εσάς.

Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το Imraldi 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 Imraldi σε παιδιά με πολυαρθρική νεανική αρθρίτιδα ηλικίας κάτω των 2 ετών. Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα των 40 mg αν συνιστώνται δόσεις πέραν αυτής των 40 mg.

Άλλα φάρμακα και Imraldi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Imraldi μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Δε θα πρέπει να λαμβάνετε Imraldi με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εκδήλωσης σοβαρής λοίμωξης. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Θα πρέπει να εξετάζετε την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και να συνεχίσετε την χρήση της για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση με Imraldi.

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 Imraldi 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 Imraldi μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Εάν λαμβάνετε Imraldi 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 του Imraldi 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 Imraldi μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμού μηχανημάτων. Αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μπορεί να προκύψουν μετά τη λήψη του Imraldi.

Το Imraldi περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,4 ml δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imraldi

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.

Ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται μόνο ως δόση των 40 mg. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν δόση χαμηλότερη της πλήρους δόσης των 40 mg. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα ιδιοσκευάσματα τα οποία προσφέρουν αυτήν την επιλογή.

Το Imraldi ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Η συνηθισμένη δοσολογία για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ως εφάπαξ δόση.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνεχίζεται όσο χορηγείται το Imraldi. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Imraldi μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δε λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Imraldi, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών και άνω με βάρος από 10 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 2 ετών και άνω με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος από 15 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με ψωρίαση

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες με ψωρίαση είναι αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία μέρα), η οποία ακολουθείται από 40 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μια εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Imraldi για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας. Εάν αυτή η δόση δεν λειτουργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με ψωρίαση κατά πλάκας

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με διαπητική ιδρωταδενίτιδα

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη διαπητική ιδρωταδενίτιδα είναι μια αρχική δόση 160 mg (δηλ. τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από μία δόση 80 mg (δηλ. δύο ενέσεις των 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 διαπητική ιδρωταδενίτιδα από 12 έως 17 ετών, βάρους 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενα από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα αργότερα. Εάν έχετε ανεπαρκή ανταπόκριση στο Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση στα 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Συνιστάται η καθημερινή χρήση αντισηπτικού σαπουνιού στις προσβεβλημένες περιοχές.

Ενήλικες με νόσο του Crohn

Το συνήθες δοσολογικό σχήμα για τη νόσο του Crohn είναι 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία μέρα) αρχικά ακολουθούμενο από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα, και ακολούθως 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 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 συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 40 mg, ακολουθούμενο από 20 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν λειτουργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως 17 ετών με βάρος 40 kg ή μεγαλύτερο:

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα) ακολουθούμενο από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μια ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg την ημέρα για δύο συνεχόμενες ημέρες) ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα

Η συνήθης δόση Imraldi για ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα είναι 160 mg αρχικά (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία μέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες) ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα και, στη συνέχεια, 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 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 Imraldi 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 μετά. 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 συνιστώμενη δόση τους.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο

Η συνήθης δόση Imraldi 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 μετά. 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 συνιστώμενη δόση τους.

Ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα

Η συνήθης δόση για ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις σε μία μέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Imraldi για όσο διάστημα σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.

Στη μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα, τα κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συνεχίζονται όταν λαμβάνετε Imraldi. Το Imraldi μπορεί επίσης να χορηγηθεί μόνο του.

Παιδιά και έφηβοι με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα από την ηλικία των 2 ετών

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg

Η συνήθης δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 40 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο

Η συνήθης δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Imraldi χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Για οδηγίες χρήσης, ανατρέξτε στην παράγραφο 7.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Imraldi από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε την ένεση του Imraldi πιο συχνά από ό,τι πρέπει, θα πρέπει να καλέσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και να του/της εξηγήσετε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση από την απαιτούμενη. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Imraldi

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση για την επόμενη δόση του Imraldi 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 Imraldi

Η απόφαση να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Imraldi θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας. Τα συμπτώματά 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 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 ελαφρές έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε διάστημα 4 μηνών ή περισσότερο μετά την τελευταία ένεση Imraldi.

Αναζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης,
- οίδημα προσώπου, χεριών και ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία αναπνοής κατά την προσπάθεια ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα ασθένειας, πηγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση,
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης,
- βήχα,
- μυρμήγκιασμα,
- μούδιασμα,
- διπλωπία,
- αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- τοπικό πρήξιμο, ή ανοιχτό έλκος το οποίο δε θεραπεύεται,
- σημεία και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές, όπως παρατεινόμενος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται κρυολόγημα, καταρροή, ιγμορίτιδα, πνευμονία),
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- 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,
- αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμηγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπτώματα συμπίεσης νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή του οφθαλμού,
- φλεγμονή των βλεφάρων και πρήξιμο του ματιού,
- ίλιγγος (αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- κοκκίνισμα,
- αιμάτωμα (σκληρό πρήξιμο με πηγμένο αίμα),
- βήχας,
- άσθμα,
- διακοπή της αναπνοής
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία (φούσκωμα, καούρα),
- παλινδρόμηση,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηρότητα στα μάτια και ξηροστομία),
- κνησμός,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- μώλωπες,
- φλεγμονή του δέρματος (όπως έκζεμα),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εκδήλωση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων ψωρίασης,
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματουρία,
- προβλήματα στους νεφρούς,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (συσσώρευση υγρού στο σώμα, η οποία προκαλεί πρήξιμο του ιστού που επηρεάζεται),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων,
- καθυστερημένη επούλωση.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- ευκαιριακές λοιμώξεις (καθυστερημένη φυματίωση και άλλες λοιμώξεις που προκύπτουν από μείωση της ανοσολογικής απόκρισης),
- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα),
- λοιμώξεις του οφθαλμού,

- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- καρκίνος, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα (λέμφωμα) και μελάνωμα (ένα είδος δερματικού καρκίνου),
- διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσουν τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (παρουσιάζονται συνηθέστερα ως μια πάθηση που λέγεται σαρκοειδωση),
- αγγειίτιδα (φλεγμονή αιμοφόρων αγγείων),
- τρόμος,
- νευροπάθεια (βλάβη των νεύρων),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- αίσθημα ανώμαλου καρδιακού ρυθμού όπως παράλειψη καρδιακών παλμών,
- καρδιολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν διακοπή της αναπνοής ή πρήξιμο των αστραγάλων,
- έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- ένα σάκο στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας (ανεύρυσμα), φλεγμονή και θρόμβωση μίας φλέβας, απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν διακοπή της αναπνοής (συμπεριλαμβάνεται φλεγμονή),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μίας αρτηρίας των πνευμόνων),
- υπεζωκοτική συλλογή (μη φυσιολογική συλλογή υγρού στη περιοχή των πλευρών),
- φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και την πλάτη,
- δυσκολία στην κατάποση,
- οίδημα προσώπου,
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλή,
- ανώμαλη μυϊκή κατάπτωση,
- συστηματικός ερυθματώδης 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 στους 1.000 ανθρώπους):

- 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 του ματιού και σύνδρομο Guillain- Barré, μια πάθηση 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,
- ηπατίτιδα,
- επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σας σύστημα),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),
- σύνδρομο Stevens-Johnson (αρχικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, πονοκέφαλο και εξάνθημα),
- οίδημα προσώπου που συνοδεύεται από αλλεργικές αντιδράσεις,

- πολύμορφο ερύθημα (φλεγμονώδες εξάνθημα δέρματος),
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,
- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος),
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνησιμώδες 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 που συχνά είναι θανατηφόρο),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- Σάρκωμα Karosi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Karosi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος,
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (εμφανίζεται ως δερματικό εξάνθημα συνοδευόμενο από μυϊκή αδυναμία),
- Αύξηση βάρους (για τους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση βάρους ήταν μικρή).

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με το adalimumab μπορεί να μην έχουν συμπτώματα και μπορεί να ανακαλυφθούν μόνο με εξετάσεις αίματος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των ερυθροκυττάρων,
- αυξημένα λιπίδια αίματος,
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- υψηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των αιμοπεταλίων του αίματος,
- αυξημένο ουρικό οξύ αίματος,
- μη φυσιολογικές τιμές νατρίου του αίματος,
- χαμηλές τιμές ασβεστίου αίματος,
- χαμηλές τιμές φωσφόρου του αίματος,
- υψηλό σάκχαρο αίματος,
- υψηλές τιμές αίματος της γαλακτικής αφυδρογονάσης,
- παρουσία αυτοαντισωμάτων στο αίμα,
- χαμηλό κάλιο αίματος.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αυξημένη μέτρηση χολερυθρίνης (ηπατικές δοκιμασίες αίματος)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων του αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, 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 Imraldi

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 του κουτιού μετά την ένδειξη 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 Imraldi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) για μέγιστο χρονικό διάστημα έως 31 ημέρες - 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 31 ημερών ή να απορριφθεί, έστω και αν ξανατοποθετηθεί 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 Imraldi

- Η δραστική ουσία είναι adalimumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι φωσφορικό νάτριο μονόξινο μονοϋδρικό, φωσφορικό νάτριο δισόξινο επταϋδρικό, ηλεκτρικό οξύ, ηλεκτρικό νάτριο δισόξινο, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, μαννιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Imraldi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα διατίθεται ως διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως ωχρό καστανό διάλυμα των 0,4 ml.

Το Imraldi διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2, 4 ή 6 προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) (γυαλί τύπου I) με μια βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα, ένα άκαμπτο προστατευτικό βελόνας, ένα έμβολο από καουτσούκ, μια ράβδο εμβόλου, ένα κυρίως σώμα ασφαλείας και μια προεξοχή δακτύλου για χρήση από τον ασθενή, ενώ 2, 2, 4 ή 6 επιθέματα αλκοόλης περιλαμβάνονται στις συσκευασίες, αντίστοιχα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

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

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

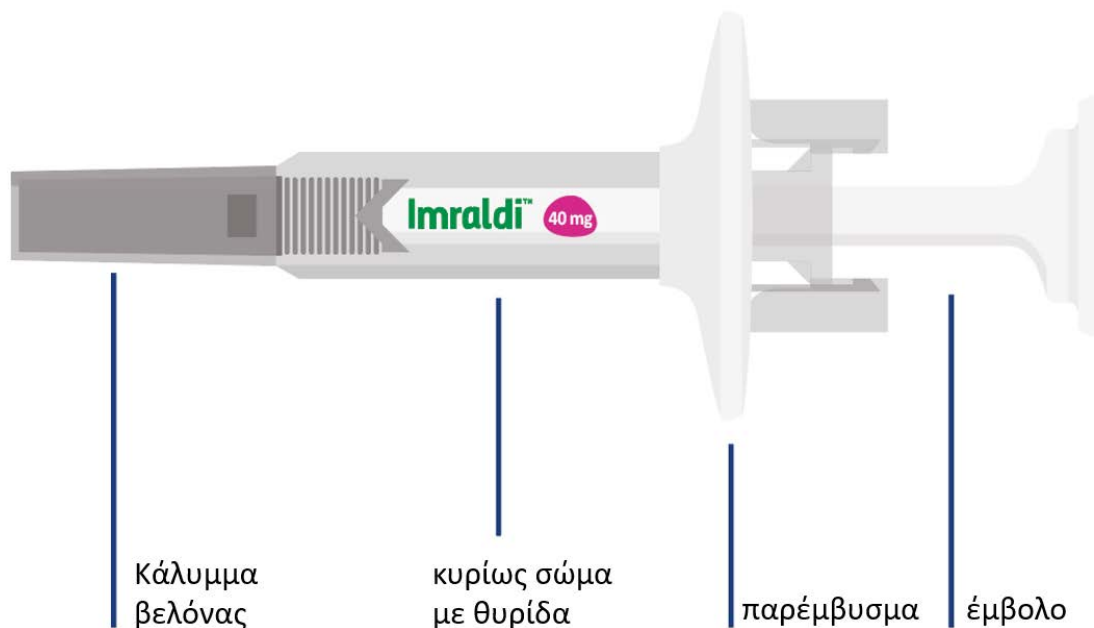
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

Ακολουθήστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες και σύντομα θα αποκτήσετε αυτοπεποίθηση για τη χορήγηση των ενέσεων.

- Προτού πραγματοποιήσετε την ένεση, ζητήστε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας να σας δείξει πώς να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σας σύριγγα. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα πρέπει να διασφαλίσουν ότι μπορείτε να χρησιμοποιήσετε σωστά τη σύριγγά σας.

Η προγεμισμένη σας σύριγγα μίας δόσης



Αφού πιέσετε τέρμα κάτω το έμβολο, η βελόνα θα ανασυρθεί για να αποφευχθεί ο τραυματισμός από τρύπημα.

Φροντίδα της προγεμισμένης σας σύριγγας

Φύλαξη της σύριγγας

- Φυλάσσετε τη σύριγγα στο ψυγείο, αλλά μην την καταψύχετε.
- Φυλάσσετε τη σύριγγα στο χάρτινο κουτί της και μακριά από το φως.
- Κρατάτε τη σύριγγα σε μέρος που δεν βλέπουν και δεν φτάνουν τα παιδιά.

Απόρριψη της σύριγγας

- Χρησιμοποιείτε κάθε σύριγγα μία μόνο φορά. Μην επαναχρησιμοποιείτε καμία σύριγγα.
- Πετάτε τη χρησιμοποιημένη σας σύριγγα σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Προφυλάξεις

- Αν σας έπεσε κάτω η σύριγγα με το κάλυμμα ΤΟΠΟΘΕΤΗΜΕΝΟ, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα.
Αν σας έπεσε κάτω η σύριγγα αφού ΑΦΑΙΡΕΘΗΚΕ το κάλυμμα, μην την χρησιμοποιήσετε. Η βελόνα μπορεί να είναι βρόμικη ή να έχει υποστεί ζημιά.
- Μην χρησιμοποιείτε σύριγγα που έχει υποστεί ζημιά.

Φροντίδα της θέσης ένεσης

- Επιλέξτε μια περιοχή με λίπος για την ένεση:
Οι περιοχές με λίπος, όπως το στομάχι, αποτελούν γενικώς τις καλύτερες θέσεις ένεσης. Οι περιοχές με λίπος μπορούν να ανασηκωθούν ευκολότερα με τα δάχτυλα, ενώ είναι κατάλληλες για τη σωστή εισαγωγή της βελόνας.
- Χρησιμοποιείτε διαφορετική θέση ένεσης κάθε φορά:
Κατά την επιλογή μιας θέσης ένεσης, διαλέξτε μια περιοχή που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα προκειμένου να αποφύγετε πόνο και μώλωπες.
- Πιέστε αργά το έμβολο:
Ορισμένες φορές, η γρήγορη έγχυση μπορεί να γίνει επίπονη. Αν πιέσετε αργά το έμβολο της σύριγγας, η ένεση μπορεί να γίνει πιο άνετα.

Πώς να κάνετε την ένεση με την προγεμισμένη σας σύριγγα

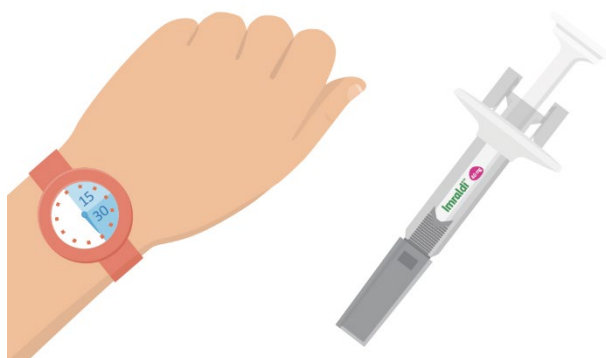
1. Απαραίτητα υλικά



Τοποθετήστε την προγεμισμένη σας σύριγγα και τα επιθέματα αλκοόλης σε μια καθαρή, στεγνή επιφάνεια.

- Μην ξεχάσετε να πλύνετε τα χέρια σας!
- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

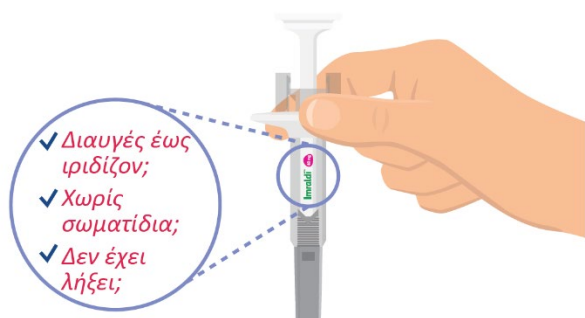
2. Περιμένετε 15-30 λεπτά



Περιμένετε 15-30 λεπτά ώστε η προγεμισμένη σας σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου, κάτι που βοηθά να μειωθεί ο πόνος κατά τη διάρκεια της ένεσης.

- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

3. Επιθεωρήστε το φάρμακο και την ημερομηνία λήξης

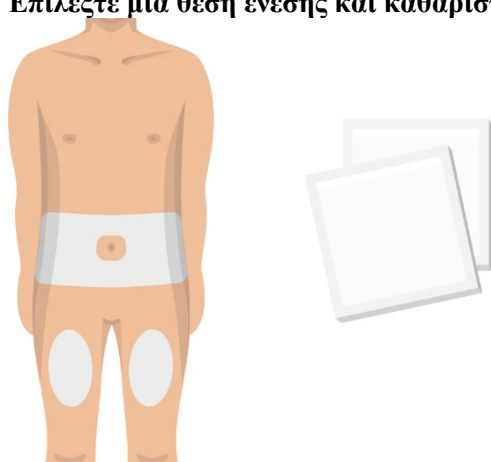


Να βεβαιώνετε πάντα ότι το φάρμακό σας είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό, δεν έχει σωματίδια και δεν έχει λήξει. Αν το φάρμακό σας δεν είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό, έχει σωματίδια ή έχει λήξει, μην το χρησιμοποιήσετε.

Αν δείτε 1 ή περισσότερες φυσαλίδες αέρα, δεν πειράζει. Δεν χρειάζεται να τις απομακρύνετε.

- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

4. Επιλέξτε μια θέση ένεσης και καθαρίστε το δέρμα

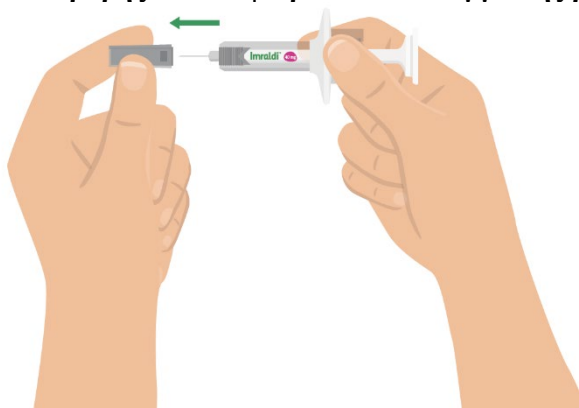


Επιλέξτε μια θέση ένεσης στο σώμα σας. Η κοιλιά (εκτός από την περιοχή γύρω από τον αφαλό) ή οι μηροί είναι τα καλύτερα σημεία.

Καθαρίστε τη θέση ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης. Μην αγγίζετε ξανά την περιοχή πριν από την ένεση.

- Αποφύγετε περιοχές του δέρματος που πονάνε, είναι μολωπισμένες, απολεπίζονται ή έχουν κοκκινίλες.

5. Τραβήξτε και αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας

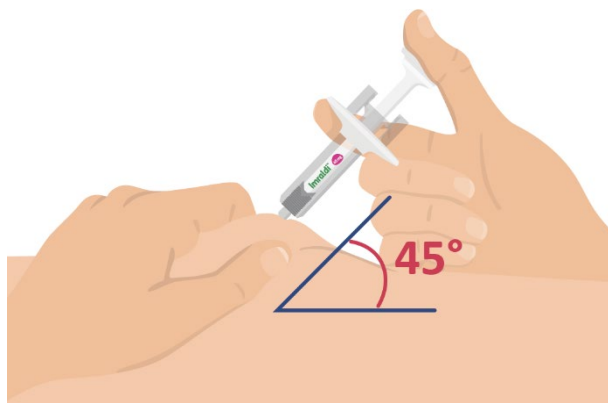


Τραβήξτε προσεκτικά το κάλυμμα της βελόνας.

Είναι φυσιολογικό να δείτε μερικές σταγόνες υγρού να εξέρχονται από τη βελόνα.

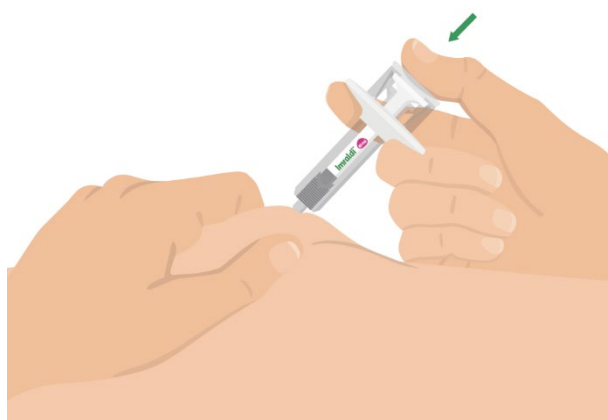
Αν δεν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση αλλά αφαιρέσετε το κάλυμμα **μην το επανατοποθετήσετε στη βελόνα**. Αυτό θα μπορούσε να λυγίσει ή να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα. Μπορεί να τρυπηθείτε κατά λάθος ή να σπαταλήσετε φάρμακο.

6. Ανασηκώστε το δέρμα με τα δάχτυλα και εισαγάγετε τη βελόνα



Ανασηκώστε απαλά το δέρμα με τα δάχτυλα και εισαγάγετε όλη τη βελόνα υπό γωνία περίπου 45 μοιρών.

7. Πιέστε τέρμα κάτω το έμβολο



Κρατήστε σταθερά τη σύριγγα και πιέστε τέρμα κάτω το έμβολο. Έπειτα, σηκώστε τον αντίχειρά σας για να επιτρέψετε στη βελόνα να ανασυρθεί στο κυρίως σώμα της σύριγγας.

8. Αφαιρέστε τη σύριγγα και απορρίψτε την

Έχετε πάρει τη δόση σας αν...

- ✓ Έχει ανασυρθεί η βελόνα
- ✓ Το έμβολο έχει πιεστεί τέρμα κάτω
- ✓ Δεν διέρρευσε καθόλου φάρμακο (μια μικρή σταγόνα είναι εντάξει)



Τραβήξτε τη σύριγγα μακριά από το δέρμα σας.

Αφού κάνετε την ένεση του Imraldi, επιβεβαιώστε ότι έχει ανασυρθεί η βελόνα και πετάξτε αμέσως τη χρησιμοποιημένη σύριγγα σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

- Δεν είστε σίγουροι αν λάβατε τη δόση σας; Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Imraldi 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 μια Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του φαρμάκου τις οποίες θα πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε Imraldi καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imraldi. Φυλάξτε αυτήν την Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και για 4 μήνες μετά από την τελευταία σας (ή του παιδιού σας) ένεση του Imraldi.
- 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 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 Imraldi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imraldi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imraldi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imraldi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Imraldi και ποια είναι η χρήση του

Το Imraldi περιέχει τη δραστική ουσία adalimumab, ένα φάρμακο που δρα στο ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού σας.

Το Imraldi προορίζεται για τη θεραπεία των ακόλουθων:

- ρευματοειδούς αρθρίτιδας,
- της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας,
- της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα,
- της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
- της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας,
- της ψωριασικής αρθρίτιδας,
- της ψωρίασης,
- της διαπητικής ιδρωταδενίτιδας,
- της νόσου του Crohn,
- της ελκώδους κολίτιδας,
- της μη-λοιμώδους ραγοειδίτιδας.

Η δραστική ουσία του Imraldi, το adalimumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο.

Ο στόχος του adalimumab είναι μια πρωτεΐνη που λέγεται παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα), η οποία παρουσιάζεται σε αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις νόσους που παρατίθενται παραπάνω.

Με την πρόσδεσή του στον παράγοντα TNFα, το Imraldi μειώνει τη διεργασία της φλεγμονής σε αυτές τις νόσους.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων.

Το Imraldi 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 δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Imraldi για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Imraldi μπορεί επίσης να χορηγηθεί για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού και εξελισσόμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Imraldi μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητά.

Συνήθως το Imraldi χορηγείται με μεθοτρεξάτη. Εάν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Imraldi 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 φλεγμονώδη νοσήματα των αρθρώσεων, τα οποία εμφανίζονται συνήθως για πρώτη φορά στην παιδική ηλικία.

Το Imraldi 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. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν πρώτα άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, στους ασθενείς θα χορηγηθεί το Imraldi 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 Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί Imraldi ώστε να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων που συνδέεται με ψωρίαση.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας στους ενήλικες. Το Imraldi μπορεί να επιβραδύνει τις βλάβες στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεών σας που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει τη λειτουργικότητά.

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 επιδερμικών κυττάρων.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας στους ενήλικες. Το Imraldi χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας με σωματικό βάρος 30 kg ή μεγαλύτερο, στους οποίους η τοπική θεραπεία και οι φωτοθεραπείες είτε δεν λειτούργησαν πολύ καλά ή δεν ήταν κατάλληλες.

Διαπυητική ιδρωταδενίτιδα σε ενήλικες και εφήβους

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (ονομάζεται και ανάστροφη ακμή) είναι μία μακροχρόνια και συχνά επώδυνη φλεγμονώδης νόσος του δέρματος. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ευαίσθητα οζίδια (εξογκώματα) και αποστήματα (δοθήνες) 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 Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας σε ενήλικες και εφήβους από την ηλικία των 12 ετών. Το Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί το Imraldi.

Νόσος του Crohn σε ενήλικες και παιδιά

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το Imraldi 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 αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί Imraldi ώστε 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 Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών. Αν έχετε ελκώδη κολίτιδα, μπορεί πρώτα να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Αν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί Imraldi 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.

Το Imraldi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία

- Ενηλίκων με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το οπίσθιο μέρος του οφθαλμού
- Σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα με φλεγμονή που επηρεάζει το πρόσθιο μέρος 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 Imraldi δρα μειώνοντας αυτήν τη φλεγμονή.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imraldi

Μην χρησιμοποιήσετε το Imraldi

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο adalimumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης και της φυματίωσης (βλέπε «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 Imraldi

Αλλεργική αντίδραση

- Εάν έχετε **αλλεργικές αντιδράσεις** με συμπτώματα όπως αίσθημα σφιζίματος στο θώρακα, δύσπνοια, ζάλη, οίδημα ή εξάνθημα διακόψτε τις ενέσεις Imraldi και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας καθώς, σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για την ζωή.

Λοίμωξη

- Εάν έχετε μια **λοιμώξη**, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων ή των τοπικών λοιμώξεων (για παράδειγμα, έλκος κνήμης) συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε την αγωγή με το Imraldi. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μπορεί να εμφανίσετε λοιμώξεις ευκολότερα ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία Imraldi. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί εάν η πνευμονική λειτουργία σας είναι μειωμένη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι επικίνδυνες και συμπεριλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες ή βακτήρια, άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις (ασυνήθιστες λοιμώξεις που σχετίζονται με ένα αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα) και σηψαιμία (δηλητηρίαση αίματος). Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι πιθανό αυτές οι λοιμώξεις 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 είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Imraldi.

Φυματίωση

- Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις **φυματίωσης** σε ασθενείς που έλαβαν το Imraldi, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Imraldi. Η εξέταση αυτή θα περιλαμβάνει πλήρη ιατρική εκτίμηση συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού σας και έλεγχο (για παράδειγμα, ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία φυματίνης). Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών θα πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς. 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 πάρει προληπτική θεραπεία για φυματίωση. Εάν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, αφηρημάδα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτή θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Ταξίδια/υποτροπιάζουσα λοίμωξη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ζήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές όπου μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση είναι ενδημικές.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών 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**, εάν έχετε ενεργό ηπατίτιδα Β, ή υποψιάζεστε ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο να μολυνθείτε με τον ιό της ηπατίτιδας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας εξετάσει για ιό της ηπατίτιδας Β. Το Imraldi είναι πιθανό να επανενεργοποιήσει τη λοίμωξη με ηπατίτιδα Β σε ασθενείς οι οποίοι μεταφέρουν τον ιό. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις, ειδικά εάν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, η επανενεργοποίηση της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β, είναι πιθανό να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή.

Ηλικία άνω των 65 ετών

Εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών μπορεί να είστε πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις ενώ λαμβάνετε Imraldi. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να δείξετε ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία λοίμωξης ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Imraldi. 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 **εγχείρηση ή σε επέμβαση στα δόντια**, ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Imraldi. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να συστήσει προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Imraldi.

Απομυελινωτική νόσος

Εάν υποφέρετε ή εμφανίσετε μια **απομυελινωτική νόσο** (μια νόσος που προσβάλλει τη μονωτική στοιβάδα γύρω από τα νεύρα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας), ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε ή να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Imraldi. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως αλλαγές στην όραση, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια, ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας.

Εμβόλια

Ορισμένα **εμβόλια** περιέχουν εξασθενημένες αλλά ζωντανές μορφές βακτηριδίων και ιών που προκαλούν νόσηση, και αυτά τα εμβόλια δε θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Imraldi. Ρωτήστε τον γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο. Συνιστάται, εφ' όσον είναι εφικτό, τα παιδιά να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους προγραμματισμένους εμβολιασμούς για την ηλικία τους πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imraldi. Εάν λάβετε Imraldi ενώ είστε 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 Imraldi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ώστε να μπορούν να αποφασίζουν πότε το μωρό σας θα πρέπει να λάβει κάποιο εμβόλιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Εάν υποφέρετε από **ήπια καρδιακή ανεπάρκεια** και λαμβάνετε θεραπεία με Imraldi, η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή υποφέρετε από σοβαρό καρδιακό πρόβλημα. 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. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε Imraldi.

Πυρετός, μολωπισμός, αιμορραγία ή γλωμάδα

Σε μερικούς ασθενείς ο οργανισμός είναι πιθανό να αποτύχει να παραγάγει αρκετή ποσότητα των κυττάρων του αίματος για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων ή που βοηθούν στη διακοπή της αιμορραγίας. Εάν εμφανίσετε **πυρετό** ο οποίος δεν υποχωρεί, ή **μώλωπα** ή **αιμορραγείτε** πολύ εύκολα ή φαίνεστε πολύ **γλωμοί**, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας είναι πιθανό να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Καρκίνος

Υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης συγκεκριμένων ειδών **καρκίνου** σε παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Imraldi ή άλλο TNFα ανταγωνιστή. Ασθενείς με πιο σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι πάσχουν από μακροχρόνια νόσο είναι πιθανό να έχουν μεγαλύτερο του μέσου όρου κίνδυνο εμφάνισης **λεμφώματος** (ενός καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα), και **λευχαιμία** (ενός καρκίνου που επηρεάζει το αίμα και το μυελό των οστών). Αν πάρετε το Imraldi μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων μορφών καρκίνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας ειδικός και σοβαρός τύπος λεμφώματος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Imraldi. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκαν επίσης τα φάρμακα azathioprine ή mercaptopurine. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε azathioprine ή mercaptopurine με Imraldi.

Επιπλέον, περιπτώσεις **μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος** έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Imraldi. Εάν νέες περιοχές με δερματικές βλάβες εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν υπάρχουσες περιοχές με σημάδια ή δερματικές βλάβες αλλάξουν μορφή, ενημερώστε τον γιατρό 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 TNFα ανταγωνιστής. Εάν πάσχετε από ΧΑΠ ή καπνίζετε πολύ, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν η θεραπεία με έναν TNFα ανταγωνιστή είναι κατάλληλη για εσάς.

Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το Imraldi 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 Imraldi σε παιδιά με πολυαρθρική νεανική αρθρίτιδα ηλικίας κάτω των 2 ετών. Μη χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 40 mg αν συνιστώνται δόσεις πέραν αυτής των 40 mg.

Άλλα φάρμακα και Imraldi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Imraldi μαζί με μεθοτρεξάτη ή με συγκεκριμένα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (σουλφασαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουνομίδη και ενέσιμα σκευάσματα χρυσού), κορτικοστεροειδή ή αναλγητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Δε θα πρέπει να λαμβάνετε Imraldi με φάρμακα τα οποία περιέχουν τις δραστικές ουσίες anakinra ή abatacept, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εκδήλωσης σοβαρής λοίμωξης. Ο συνδυασμός του Imraldi

και της anakinra ή του abatacept δεν συνιστάται λόγω του πιθανού αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων και άλλων δυνητικών φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. Εάν έχετε ερωτήσεις, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Κόηση και θηλασμός

Θα πρέπει να εξετάζετε την χρήση κατάλληλης αντισύλληψης για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και να συνεχίσετε την χρήση της για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση με Imraldi.

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 Imraldi 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 Imraldi μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Εάν λαμβάνετε Imraldi 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 του Imraldi 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 Imraldi μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμού μηχανημάτων. Αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου (ίλιγγος) και διαταραχές της όρασης μπορεί να προκύψουν μετά τη λήψη του Imraldi.

Το Imraldi περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,4 ml δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imraldi

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.

Ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Το Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται μόνο ως δόση των 40 mg. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Imraldi προγεμισμένη σύριγγα και προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν δόση χαμηλότερη της πλήρους δόσης των 40 mg. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα ιδιοσκευάσματα τα οποία προσφέρουν αυτήν την επιλογή.

Το Imraldi ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση). Η συνηθισμένη δοσολογία για ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα είναι 40 mg adalimumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ως εφάπαξ δόση.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνεχίζεται όσο χορηγείται το Imraldi. Εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι ακατάλληλη, τότε το Imraldi μπορεί να χορηγηθεί μόνο του.

Εάν πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δε λαμβάνετε μεθοτρεξάτη μαζί με το Imraldi, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει 40 mg adalimumab κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 2 ετών και άνω με βάρος από 10 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες ηλικίας από 2 ετών και άνω με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος από 15 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά, έφηβοι και ενήλικες από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα

Ενήλικες με ψωρίαση

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες με ψωρίαση είναι αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), η οποία ακολουθείται από 40 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα ξεκινώντας μια εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Imraldi για όσο χρόνο σας υποδείξει ο γιατρός σας. Εάν αυτή η δόση δεν λειτουργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με ψωρίαση κατά πλάκας

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος από 15 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 20 mg, ακολουθούμενη από 20 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 4 έως και 17 ετών με βάρος 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 40 mg, ακολουθούμενη από 40 mg μια εβδομάδα μετά. Μετά, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με διαπητική ιδρωταδενίτιδα

Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα για τη διαπητική ιδρωταδενίτιδα είναι μια αρχική δόση 160 mg (δηλ. τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από μία δόση 80 mg (δηλ. δύο ενέσεις των 40 mg σε μία 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 διαπητική ιδρωταδενίτιδα από 12 έως 17 ετών βάρους 30 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση του Imraldi είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα), ακολουθούμενα από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ξεκινώντας μία εβδομάδα αργότερα. Εάν έχετε

ανεπαρκή ανταπόκριση στο Imraldi 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση στα 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Συνιστάται η καθημερινή χρήση αντισηπτικού σαπουνιού στις προσβεβλημένες περιοχές.

Ενήλικες με νόσο του Crohn

Το συνήθες 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, αρχίζοντας δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες), ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα, και ακολούθως 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας είναι πιθανό να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 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 συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 40 mg, ακολουθούμενο από 20 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μια ημέρα), ακολουθούμενη από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Εάν αυτή η δόση δεν λειτουργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα της δόσης σε 20 mg κάθε εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι από 6 έως 17 ετών με βάρος 40 kg ή μεγαλύτερο:

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αρχικά 80 mg (ως δύο ενέσεις σε μία μέρα) ακολουθούμενο από 40 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Εάν απαιτείται ταχύτερη ανταπόκριση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια αρχική δόση των 160 mg (ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία ημέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg την ημέρα για δύο συνεχόμενες ημέρες) ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις 40 mg σε μία ημέρα) δύο εβδομάδες αργότερα.

Κατόπιν, η συνήθης δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε εβδομάδα ή 80 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα

Η συνήθης δόση Imraldi για ενήλικες με ελκώδη κολίτιδα είναι 160 mg αρχικά (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις ενέσεις των 40 mg σε μία μέρα ή ως δύο ενέσεις των 40 mg ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες) ακολουθούμενη από 80 mg (ως δύο ενέσεις σε μία μέρα) δύο εβδομάδες αργότερα και, στη συνέχεια, 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αν αυτή η δόση δεν ενεργήσει αρκετά καλά, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σε 40 mg κάθε 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 Imraldi 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 μετά. 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 συνιστώμενη δόση τους.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 6 ετών με βάρος 40 kg ή περισσότερο

Η συνήθης δόση Imraldi 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 μετά. 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 συνιστώμενη δόση τους.

Ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα

Η συνήθης δόση για ενήλικες με μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα είναι μια αρχική δόση 80 mg (ως δύο ενέσεις σε μία μέρα), ακολουθούμενη από 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχίζοντας μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις Imraldi για όσο διάστημα σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.

Στη μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα, τα κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συνεχίζονται όταν λαμβάνετε Imraldi. Το Imraldi μπορεί επίσης να χορηγηθεί μόνο του.

Παιδιά και έφηβοι με χρόνια μη-λοιμώδη ραγοειδίτιδα από την ηλικία των 2 ετών

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος λιγότερο από 30 kg

Η συνήθης δόση του Imraldi είναι 20 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 40 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης.

Παιδιά και έφηβοι από την ηλικία των 2 ετών με βάρος 30 kg ή περισσότερο

Η συνήθης δόση του Imraldi είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με μεθοτρεξάτη.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει μία αρχική δόση των 80 mg η οποία μπορεί να χορηγηθεί μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συνήθους δόσης.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Imraldi χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Για οδηγίες χρήσης, ανατρέξτε στην παράγραφο 7.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Imraldi από την κανονική

Εάν κατά λάθος κάνετε την ένεση του Imraldi πιο συχνά από ό,τι πρέπει, θα πρέπει να καλέσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και να του/της εξηγήσετε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση από την απαιτούμενη. Θα πρέπει να έχετε πάντοτε την εξωτερική συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας, ακόμη και όταν είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Imraldi

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση, θα πρέπει να κάνετε την ένεση για την επόμενη δόση του Imraldi 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 Imraldi

Η απόφαση να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Imraldi θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας. Τα συμπτώματά 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 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 ελαφρές έως μέτριες. Όμως κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε διάστημα 4 μηνών ή περισσότερο μετά την τελευταία ένεση Imraldi.

Αναζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σοβαρό εξάνθημα, κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης,
- οίδημα προσώπου, χεριών και ποδιών,
- αναπνευστικό πρόβλημα, δυσκολία κατάποσης,
- δυσκολία αναπνοής κατά την προσπάθεια ή κατά την κατάκλιση ή οίδημα στα πόδια.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός, αίσθημα ασθένειας, πληγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση,
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης,
- βήχα,
- μυρμήγκιασμα,
- μούδιασμα,
- διπλωπία,
- αδυναμία χεριών ή ποδιών,
- τοπικό πρήξιμο, ή ανοιχτό έλκος το οποίο δε θεραπεύεται,
- σημεία και συμπτώματα ύποπτα για αιματολογικές διαταραχές, όπως παρατεταμένος πυρετός, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα.

Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με το adalimumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (που συμπεριλαμβάνουν άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή κνησμό),
- λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνεται κρυολόγημα, καταρροή, ιγμορίτιδα, πνευμονία),
- πονοκέφαλος,
- πόνος στην κοιλιά,
- ναυτία και έμετος,
- εξάνθημα,
- πόνος στους μύες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- 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,
- αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβάνεται εποχική αλλεργία),
- αφυδάτωση,
- αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβάνεται κατάθλιψη),
- άγχος,
- δυσκολίες στον ύπνο,
- διαταραχές της αίσθησης όπως μυρμηγκιασμα, αίσθημα τσιμπήματος ή μούδιασμα,
- ημικρανία,
- συμπτώματα συμπίεσης νευρικής ρίζας (συμπεριλαμβάνεται πόνος χαμηλά στη μέση και πόνος στο πόδι),
- διαταραχές όρασης,
- φλεγμονή του οφθαλμού,
- φλεγμονή των βλεφάρων και πρήξιμο του ματιού,
- ίλιγγος (αίσθηση στροβιλισμού του δωματίου),
- αίσθημα γρήγορου καρδιακού παλμού,
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- κοκκίνισμα,
- αιμάτωμα (σκληρό πρήξιμο με πηγμένο αίμα),
- βήχας,
- άσθμα,
- διακοπή της αναπνοής,
- γαστρεντερική αιμορραγία,
- δυσπεψία (φούσκωμα, καούρα),
- παλινδρόμηση,
- σύνδρομο ξηρότητας (συμπεριλαμβάνονται ξηρότητα στα μάτια και ξηροστομία),
- κνησμός,
- εξάνθημα με φαγούρα,
- μώλωπες,
- φλεγμονή του δέρματος (όπως έκζεμα),
- σπάσιμο των νυχιών του χεριού και του ποδιού,
- αυξημένη εφίδρωση,
- απώλεια μαλλιών,
- νέα εκδήλωση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων ψωρίασης,
- μυϊκοί σπασμοί,
- αιματοουρία,
- προβλήματα στους νεφρούς,
- πόνος στο στήθος,
- οίδημα (συσσώρευση υγρού στο σώμα, η οποία προκαλεί πρήξιμο του ιστού που επηρεάζεται),
- πυρετός,
- μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μώλωπων,
- καθυστερημένη επούλωση.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνονται η φυματίωση και άλλες λοιμώξεις που προκύπτουν από μείωση της ανοσολογικής απόκρισης),

- νευρολογικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνεται η ιογενής μηνιγγίτιδα),
- λοιμώξεις του οφθαλμού,
- βακτηριακές λοιμώξεις,
- εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή και λοίμωξη του παχέος εντέρου),
- καρκίνος, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα (λέμφωμα) και μελάνωμα (ένα είδος δερματικού καρκίνου),
- 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,
- νευροπάθεια (βλάβη των νεύρων),
- εγκεφαλικό επεισόδιο,
- απώλεια ακοής, βουητό,
- αίσθημα ανώμαλου καρδιακού ρυθμού όπως παράλειψη καρδιακών παλμών,
- καρδιολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν διακοπή της αναπνοής ή πρήξιμο των αστραγάλων,
- έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- ένα σάκο στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας (ανεύρυσμα), φλεγμονή και θρόμβωση μίας φλέβας, απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου,
- πνευμονικές νόσοι που προκαλούν διακοπή της αναπνοής (συμπεριλαμβάνεται φλεγμονή),
- πνευμονική εμβολή (απόφραξη μίας αρτηρίας των πνευμόνων),
- υπεζωκοτική συλλογή (μη φυσιολογική συλλογή υγρού στη περιοχή των πλευρών),
- φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και την πλάτη,
- δυσκολία στην κατάποση,
- οίδημα προσώπου,
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, πέτρες στη χολή,
- λιπώδες ήπαρ (συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα),
- νυκτερινοί ιδρώτες,
- ουλή,
- ανώμαλη μυϊκή κατάπτωση,
- συστημικός ερυθματώδης 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 στους 1.000 ανθρώπους):

- 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 του ματιού και σύνδρομο Guillain- Barré, μια πάθηση 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,
- ηπατίτιδα,
- επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β,
- αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σας σύστημα),
- δερματική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος),

- σύνδρομο Stevens-Johnson (αρχικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, πονοκέφαλο και εξάνθημα),
- οίδημα προσώπου που συνοδεύεται από αλλεργικές αντιδράσεις,
- πολύμορφο ερύθημα (φλεγμονώδες εξάνθημα δέρματος),
- σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο,
- αγγειοοίδημα (τοπικό πρήξιμο δέρματος),
- λειχηνοειδής αντίδραση δέρματος (κνηστώδες 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 που συχνά είναι θανατηφόρο),
- καρκίνωμα εκ κυττάρων Merkel (τύπος καρκίνου του δέρματος),
- Σάρκωμα Karosi, μια σπάνια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου έρπητα τύπου 8. Το σάρκωμα Karosi εμφανίζεται συχνότερα με τη μορφή πορφυρών βλαβών του δέρματος,
- ηπατική ανεπάρκεια,
- επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (εμφανίζεται ως δερματικό εξάνθημα συνοδευόμενο από μυϊκή αδυναμία),
- Αύξηση βάρους (για τους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση βάρους ήταν μικρή).

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με το adalimumab μπορεί να μην έχουν συμπτώματα και μπορεί να ανακαλυφθούν μόνο με εξετάσεις αίματος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των ερυθροκυττάρων,
- αυξημένα λιπίδια αίματος,
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- υψηλές τιμές των λευκοκυττάρων,
- χαμηλές τιμές των αιμοπεταλίων του αίματος,
- αυξημένο ουρικό οξύ αίματος,
- μη φυσιολογικές τιμές νατρίου του αίματος,
- χαμηλές τιμές ασβεστίου αίματος,
- χαμηλές τιμές φωσφόρου του αίματος,
- υψηλό σάκχαρο αίματος,
- υψηλές τιμές αίματος της γαλακτικής αφυδρογονάσης,
- παρουσία αυτοαντισωμάτων στο αίμα,
- χαμηλό κάλιο αίματος.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αυξημένη μέτρηση χολερυθρίνης (ηπατικές δοκιμασίες αίματος)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- χαμηλές τιμές των λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων του αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, 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 Imraldi

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 του κουτιού μετά την ένδειξη 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 πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εναλλακτικές συνθήκες φύλαξης:

Όταν απαιτείται (για παράδειγμα, όταν ταξιδεύετε), η κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Imraldi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) για μέγιστο χρονικό διάστημα έως 31 ημέρες - βεβαιωθείτε ότι η συσκευή τύπου πέννας είναι προστατευμένη από το φως. Αφού βγει από το ψυγείο με σκοπό να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, η συσκευή τύπου πέννας πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 31 ημερών ή να απορριφθεί, έστω και αν ξανατοποθετηθεί στο ψυγείο. Θα πρέπει να καταγράφετε την ημερομηνία κατά την οποία η συσκευή τύπου πέννας βγήκε για πρώτη φορά από το ψυγείο, καθώς και την ημερομηνία μετά από την οποία η συσκευή τύπου πέννας 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 Imraldi

- Η δραστική ουσία είναι adalimumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι φωσφορικό νάτριο μονόξινο μονοϋδρικό, φωσφορικό νάτριο δισόξινο επταϋδρικό, ηλεκτρικό οξύ, ηλεκτρικό νάτριο δισόξινο, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, μαννιτόλη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Imraldi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Imraldi 40 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται ως διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως ωχρό καστανό διάλυμα των 0,4 ml.

Το Imraldi διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2, 4 ή 6 προγεμισμένη(ες) συσκευή(ές) τύπου πέννας η (οι) οποία(ες) περιέχει(ουν) μια προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με μια βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα, ένα άκαμπτο προστατευτικό βελόνας, ένα έμβολο από καουτσούκ για χρήση από τον ασθενή, ενώ 2, 2, 4 ή 6 επιθέματα αλκοόλης περιλαμβάνονται στις συσκευασίες, αντίστοιχα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

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

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

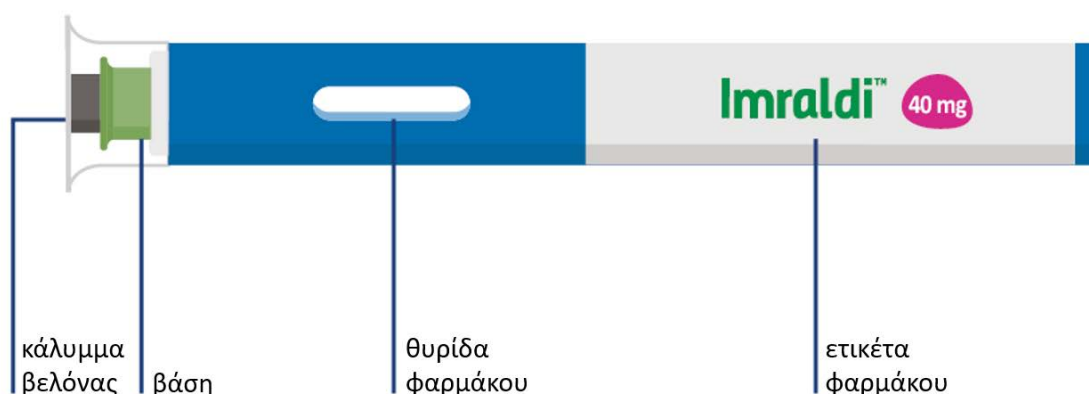
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

Ακολουθήστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες και σύντομα θα αποκτήσετε αυτοπεποίθηση για τη χορήγηση των ενέσεων.

- Προτού πραγματοποιήσετε την ένεση, ζητήστε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας να σας δείξει πώς να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πέννας. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα πρέπει να διασφαλίσουν ότι μπορείτε να χρησιμοποιήσετε σωστά τη συσκευή τύπου πέννας σας.

Η προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πέννας μίας δόσης



Δεν υπάρχει κουμπί στην προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πέννας.

Η βελόνα βρίσκεται κάτω από την πράσινη βάση. Όταν πιέσετε σταθερά στο δέρμα σας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, η ένεση θα ξεκινήσει αυτομάτως.

Φροντίδα της προγεμισμένης σας συσκευής τύπου πέννας

Φύλαξη της συσκευής τύπου πέννας

- Φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πέννας στο ψυγείο, αλλά μην την καταψύχετε.
- Φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πέννας στο χάρτινο κουτί της και μακριά από το φως.
- Κρατάτε τη συσκευή τύπου πέννας σε μέρος που δεν βλέπουν και δεν φτάνουν τα παιδιά.

Απόρριψη της συσκευής τύπου πέννας

- Χρησιμοποιείτε κάθε συσκευή τύπου πέννας μία μόνο φορά. Μην επαναχρησιμοποιείτε καμία συσκευή τύπου πέννας.
- Πετάτε τη χρησιμοποιημένη σας συσκευή τύπου πέννας σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Προφυλάξεις

- Αν σας έπεσε κάτω η συσκευή τύπου πέννας με το κάλυμμα ΤΟΠΟΘΕΤΗΜΕΝΟ, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πέννας.
Αν σας έπεσε κάτω η συσκευή τύπου πέννας αφού ΑΦΑΙΡΕΘΗΚΕ το κάλυμμα, μην την χρησιμοποιήσετε. Η βελόνα μπορεί να είναι βρόμικη ή να έχει υποστεί ζημιά.
- Μην χρησιμοποιείτε συσκευή τύπου πέννας που έχει υποστεί ζημιά.

Φροντίδα της θέσης ένεσης

- Επιλέξτε μια περιοχή με λίπος για την ένεση:
Οι περιοχές με λίπος, όπως το στομάχι, αποτελούν γενικώς τις καλύτερες θέσεις ένεσης. Οι περιοχές με λίπος είναι κατάλληλες για τη σωστή εισαγωγή της βελόνας.
- Χρησιμοποιείτε διαφορετική θέση ένεσης κάθε φορά:
Κατά την επιλογή μιας θέσης ένεσης, διαλέξτε μια περιοχή που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα προκειμένου να αποφύγετε πόνο και μώλωπες.

Πώς να κάνετε την ένεση με την προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πένα

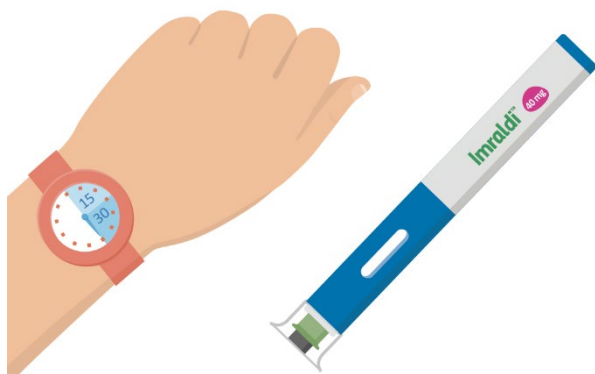
1. Απαραίτητα υλικά



Τοποθετήστε την προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πένα και τα επιθέματα αλκοόλης σε μια καθαρή, στεγνή επιφάνεια.

- Μην ξεχάσετε να πλύνετε τα χέρια σας!
- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

2. Περιμένετε 15-30 λεπτά



Περιμένετε 15-30 λεπτά ώστε η προγεμισμένη σας συσκευή τύπου πένα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου, κάτι που βοηθά να μειωθεί ο πόνος κατά τη διάρκεια της ένεσης.

- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

3. Επιθεωρήστε το φάρμακο και την ημερομηνία λήξης

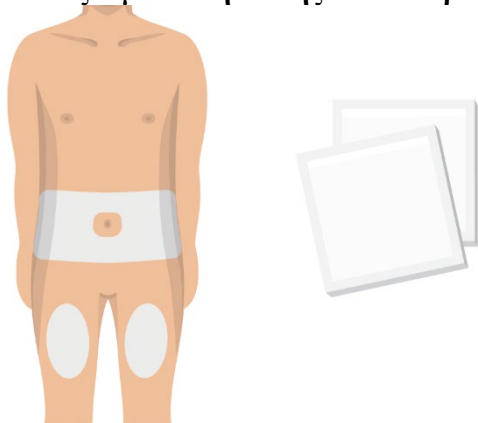


Να βεβαιώνετε πάντα ότι το φάρμακό σας είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό, δεν έχει σωματίδια και δεν έχει λήξει. Αν το φάρμακό σας δεν είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό καστανό, έχει σωματίδια ή έχει λήξει, μην το χρησιμοποιήσετε.

Αν δείτε 1 ή περισσότερες φυσαλίδες αέρα, δεν πειράζει. Δεν χρειάζεται να τις απομακρύνετε.

- Μην αφαιρέσετε ακόμα το κάλυμμα!

4. Επιλέξτε μια θέση ένεσης και καθαρίστε το δέρμα

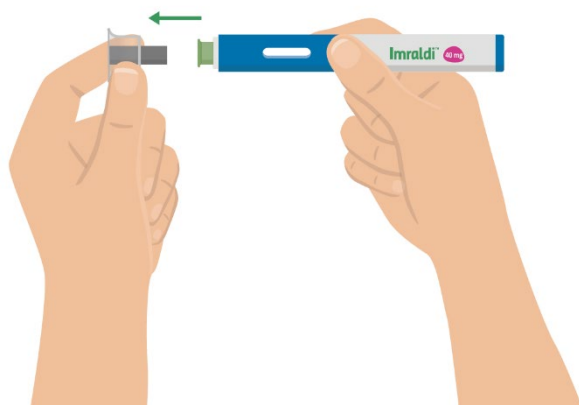


Επιλέξτε μια θέση ένεσης στο σώμα σας. Η κοιλιά (εκτός από την περιοχή γύρω από τον αφαλό) ή οι μηροί είναι τα καλύτερα σημεία.

Καθαρίστε τη θέση ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης. Μην αγγίζετε ξανά την περιοχή πριν από την ένεση.

- Αποφύγετε περιοχές του δέρματος που πονάνε, είναι μολωπισμένες, απολεπίζονται ή έχουν κοκκινίλες.

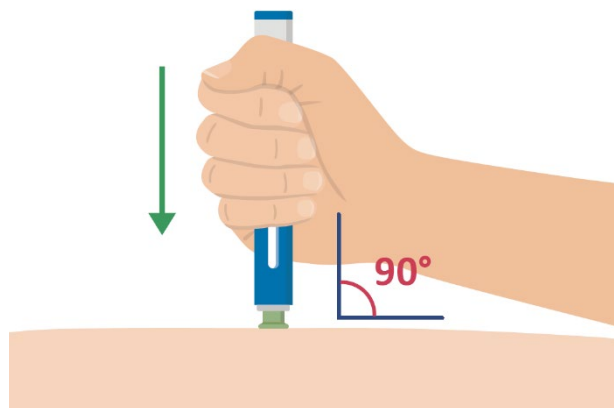
5. Τραβήξτε και αφαιρέστε το διαφανές κάλυμμα της βελόνας



Τραβήξτε προσεκτικά από τη συσκευή τύπου πέννας το διαφανές κάλυμμα της βελόνας με το μεταλλικό κεντρικό μέρος.

Είναι φυσιολογικό να δείτε μερικές σταγόνες υγρού να εξέρχονται από τη βελόνα. Αν δεν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση αλλά αφαιρέσετε το κάλυμμα **μην το επανατοποθετήσετε στη βελόνα**. Αυτό θα μπορούσε να λυγίσει ή να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα. Μπορεί να τρυπηθείτε κατά λάθος ή να σπαταλήσετε φάρμακο.

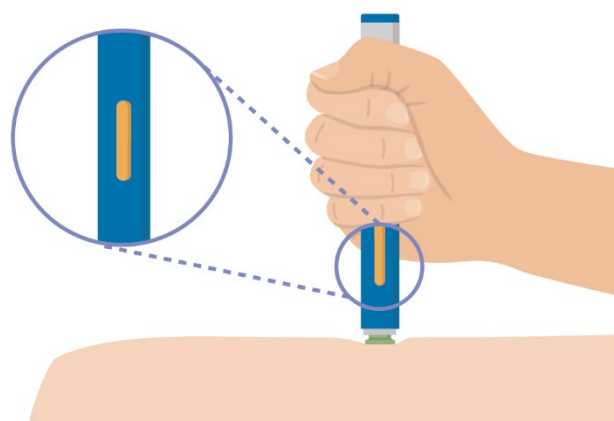
6. Εφαρμόστε την πράσινη βάση, πιέστε προς τα κάτω, και κρατήστε σταθερά



Τοποθετήστε την πράσινη βάση κάθετα (90 μοίρες) στο δέρμα σας και πιέστε ολόκληρη την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σταθερά προς τα κάτω για να ξεκινήσετε την ένεση.

- Όταν πιέζετε προς τα κάτω, ξεκινά η ένεση. Μπορεί να ακούσετε ένα 1ο κλικ.

7. Συνεχίστε να κρατάτε σταθερά



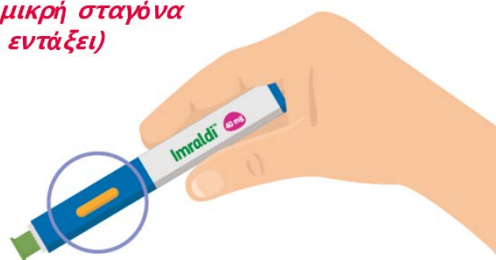
Κρατήστε σταθερά τη συσκευή τύπου πέννας πάνω στο δέρμα σας μέχρι ο κίτρινος δείκτης να γεμίσει τη θυρίδα του φαρμάκου και να σταματήσει να κινείται.

- Έπειτα από αρκετά δευτερόλεπτα, μπορεί να ακούσετε ένα 2ο κλικ.

8. Επιβεβαιώστε την ολοκλήρωση και απορρίψτε

Έχετε πάρει τη δόση σας αν...

- ✓ «Όλη» η θυρίδα είναι κίτρινη
- ✓ Δεν διέρρευσε καθόλου φάρμακο (μια μικρή σταγόνα είναι εντάξει)



Αφού κάνετε την ένεση του Imraldi, επιβεβαιώστε ότι ολόκληρη η θυρίδα του φαρμάκου είναι κίτρινη.

Πετάξτε τη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πένα σε ειδικό δοχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

- Δεν είστε σίγουροι αν λάβατε τη δόση σας; Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.