

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine (50 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine (50 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna jednodozna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine (50 mg/ml).

Adalimumab je rekombinantno ljudsko monoklonsko protutijelo, koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici (SureClick)

Bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, AMGEVITA je indicirana za:

- liječenje umjereno teškog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u aktivnoj fazi u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD), uključujući metotreksat, nije postignut zadovoljavajući odgovor.
- liječenje teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni metotreksatom.

AMGEVITA se može davati i kao monoterapija ako bolesnik ne podnosi metotreksat ili kada kontinuirana primjena metotreksata nije prikladna.

AMGEVITA smanjuje brzinu progresije oštećenja zglobova mjerene radiološki i poboljšava fizičku funkciju kada se uzima u kombinaciji s metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

AMGEVITA je, u kombinaciji s metotreksatom, indicirana za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih u kojih prethodnim liječenjem jednim ili više antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. AMGEVITA se može davati kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan (za djelotvornost monoterapije vidjeti dio 5.1). Adalimumab nije ispitan u bolesnika mlađih od 2 godine.

Artritis povezan s entezitisom

AMGEVITA je indicirana za liječenje aktivnog artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

AMGEVITA je indicirana za liječenje teškog oblika aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih osoba u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

AMGEVITA je indicirana za liječenje teškog oblika aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a kod odraslih, ali s objektivnim znakovima upale u obliku povišenog C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili nalaza magnetne rezonance (MR), u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) ili koji ih ne podnose.

Psorijatični artritis

AMGEVITA je indicirana za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. AMGEVITA smanjuje brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova mjerene radiološki u bolesnika s poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1) te poboljšava funkciju zglobova.

Psorijaza

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsko liječenje.

Plak psorijaza u djece

AMGEVITA je indicirana za liječenje teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) u odraslih i adolescenata od 12 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemsko liječenje gnojnog hidradenitisa (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Crohnova bolest

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika u kojih unatoč prethodnom potpunom i odgovarajućem tijeku liječenja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima nije postignut odgovor ili kod bolesnika koji ih ne podnose ili im je takva terapija kontraindicirana.

Crohnova bolest u djece

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući primarnu nutritivnu terapiju i liječenje kortikosteroidom i/ili imunomodulatorom ili u onih koji ne podnose ili u kojih su takve vrste terapija kontraindicirane.

Ulcerozni kolitis

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis u djece

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući liječenje kortikosteroidima i/ili 6-merkaptopurinom (6-MP) ili azatioprinom (AZA), ili u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Uveitis

AMGEVITA je indicirana za liječenje neinfektivnog intermedijarnog, posteriornog i panuveitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide, kojima je potrebna poštena primjena kortikosteroida ili u kojih liječenje kortikosteroidima nije prikladno.

Uveitis u djece

AMGEVITA je indicirana za liječenje kroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa u djece u dobi od 2 godine i starije u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, koji ne podnose konvencionalno liječenje ili u kojih konvencionalno liječenje nije prikladno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom AMGEVITA moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je AMGEVITA indicirana. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom AMGEVITA (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji se liječe lijekom AMGEVITA treba dati posebnu Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici ubrizgavanja injekcija, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka AMGEVITA ako njihov liječnik procijeni da je to moguće provesti, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tijekom liječenja lijekom AMGEVITA potrebno je prilagoditi ostalu istodobno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulirajuće lijekove).

Doziranje

Reumatoidni artritis

U odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom preporučena doza adalimumaba iznosi 40 mg, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom. Za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA treba nastaviti primjenu metotreksata.

Za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA može se nastaviti s davanjem glukokortikoida, salicilata, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili analgetika. Za informacije o istodobnoj primjeni s antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a nisu metotreksat, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

U slučaju monoterapije, u nekih bolesnika u kojih je došlo do slabljenja odgovora na liječenje lijekom AMGEVITA 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati dozu adalimumaba na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci za adalimumab pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, valja razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Prekid terapije

Možda će biti potrebno prekinuti terapiju, primjerice prije kirurškog zahvata ili u slučaju ozbiljne infekcije.

Dostupni podaci upućuju na to da je ponovno uvođenje adalimumaba nakon prekida od 70 dana ili duže rezultiralo jednako jakim kliničkim odgovorom i sličnim sigurnosnim profilom kao i primjena prije prekida terapije.

Ankilozantni spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a te psorijatični artritis

U bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritisom preporučena doza adalimumaba iznosi 40 mg, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, valja razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Psorijaza

U odraslih bolesnika preporučena početna doza lijeka AMGEVITA je 80 mg supkutano, nakon čega slijedi 40 mg supkutano svaka dva tjedna, počevši jedan tjedan nakon početne doze.

U slučaju da ni nakon 16 tjedana nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

U bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek AMGEVITA 40 mg svaki drugi tjedan nakon 16 tjedana, možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Potrebno je vrlo pažljivo procijeniti koristi i rizike kontinuiranog liječenja lijekom u dozi 40 mg jednom tjedno ili 80 mg svaki drugi tjedan u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doze (vidjeti dio 5.1). Ako se s povećanjem doze 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doza se potom može smanjiti na 40 mg svaka dva tjedna.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Preporučeni režim doziranja lijeka AMGEVITA za odrasle bolesnike s gnojnim hidradenitisom je početna doza od 160 mg prvoga dana (primijenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje slijedi doza od 80 mg dva tjedna kasnije, 15. dana (primijenjena u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Dva tjedna kasnije (29. dan) liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan (primijenjena kao dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tijekom liječenja lijekom AMGEVITA. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom AMGEVITA svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

U slučaju da ni nakon 12 tjedana nema poboljšanja, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Ako liječenje treba privremeno prekinuti, AMGEVITA se kasnije može ponovno uvesti u dozi od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je periodički ocjenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest

Preporučena induksijska doza lijeka AMGEVITA u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću je 80 mg u nultom tjednu, praćena dozom od 40 mg u drugom tjednu. U slučaju da postoji potreba za bržim odgovorom na terapiju, terapija se može započeti dozom od 160 mg u nultom tjednu (primijenjenom kao četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao dvije injekcije od 40 mg na dan kroz dva uzastopna dana), a zatim 80 mg u drugom tjednu (primijenjenom kao dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), uz napomenu da je rizik od razvoja nuspojava veći prilikom indukcije.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Alternativno, ako je bolesnik prestao uzimati lijek AMGEVITA, a znakovi i simptomi bolesti su se opet pojavili, AMGEVITA se može ponovno primijeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primjeni lijeka AMGEVITA kad je prekid terapije trajao duže od 8 tjedana.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom AMGEVITA 40 mg svaki drugi tjedan, možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka AMGEVITA svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Nekim bolesnicima koji ne odgovore na terapiju do 4. tjedna mogao bi koristiti nastavak terapije održavanja do 12. tjedna. U slučaju da niti u tom vremenskom razdoblju nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Ulcerozni kolitis

Preporučena induksijska doza lijeka AMGEVITA u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u nultom tjednu (primijenjena kao četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao dvije injekcije od 40 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu (primijenjena kao dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom AMGEVITA 40 mg svaki drugi tjedan, možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka AMGEVITA svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 2-8 tjedana liječenja. U bolesnika u kojih u ovom razdoblju ne bude odgovora, liječenje lijekom AMGEVITA ne treba nastaviti.

Uveitis

Preporučena doza lijeka AMGEVITA u odraslih bolesnika s uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon koje slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Iskustvo sa započinjanjem liječenja samo adalimumabom je ograničeno. Liječenje lijekom AMGEVITA može se započeti u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulacijskim lijekovima. Doza istodobno primijenjenih kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkom praksom, počevši dva tjedna nakon započinjanja liječenja lijekom AMGEVITA.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u toj populaciji bolesnika te se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 godine

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 godine i starije određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 1). AMGEVITA se primijenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 1. Doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
10 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Dostupni klinički podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene lijeka adalimumab u bolesnika mlađih od 2 godine u ovoj indikaciji.

Artritis povezan s entezitisom

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 godina i starije određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 2). AMGEVITA se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 2. Doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom mlađih od 6 godina.

Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis

Nema relevantne primjene adalimumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikacije ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa.

Plak psorijaza u djece

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s plak psorijazom od 4 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 3). AMGEVITA se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 3. Doza lijeka AMGEVITA za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze
≥ 30 kg	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 16 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

Ako je indicirano ponovno liječenje lijekom AMGEVITA, potrebno je pridržavati se gore navedenih smjernica za doziranje i trajanje liječenja.

Sigurnost adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocjenjivala se tijekom srednjeg razdoblja od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Adolescentni gnojni hidradenitis (u dobi od 12 i više godina, tjelesne težine najmanje 30 kg)

Nisu provedena klinička ispitivanja s adalimumabom u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Doziranje lijeka AMGEVITA u tih bolesnika utvrđeno je na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 80 mg u nultom tjednu, nakon koje se primjenjuje doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od prvog tjedna, supkutanom injekcijom.

U adolescentnih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek AMGEVITA u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, može se razmotriti povećanje doze na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tijekom liječenja lijekom AMGEVITA. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom AMGEVITA svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

U slučaju da ni nakon 12 tjedana nema poboljšanja, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Ako liječenje treba privremeno prekinuti, AMGEVITA se kasnije po potrebi može ponovno uvesti.

Potrebno je periodički ocjenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti podatke za odrasle u dijelu 5.1).

Nema relevantne primjene lijeka AMGEVITA u djece mlađe od 12 godina za ovu indikaciju.

Crohnova bolest u djece

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 4). AMGEVITA se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 4. Doza lijeka AMGEVITA za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna
< 40 kg	• 40 mg u nultom tjednu i 20 mg u drugom tjednu U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza: • 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	• 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza: • 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu	40 mg svaki drugi tjedan

Bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja doze:

- < 40 kg: 20 mg svaki tjedan
- ≥ 40 kg: 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan

U slučaju da nema odgovora na liječenje do 12. tjedna, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Ulcerozni kolitis u djece

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s ulceroznim kolitisom u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 5). AMGEVITA se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 5. Doza lijeka AMGEVITA za pedijatrijske bolesnike s ulceroznim kolitisom

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna*
< 40 kg	80 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i 40 mg u drugom tjednu (primijenjeno kao jedna injekcija od 40 mg)	40 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	160 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i 80 mg drugom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu)	80 mg svaki drugi tjedan

* Pedijatrijski bolesnici koji navršše 18 godina dok uzimaju lijek AMGEVITA trebali bi nastaviti primati propisanu dozu održavanja.

Ako bolesnik ne pokazuje znakove terapijskog odgovora unutar 8 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pažljivo razmotriti.

Nema relevantne primjene lijeka AMGEVITA u djece mlađe od 6 godina za ovu indikaciju.

Uveitis u djece

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za pedijatrijske bolesnike s uveitisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 6). AMGEVITA se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Kod uveitisa u djece, nema iskustva s liječenjem lijekom AMGEVITA bez istodobnog liječenja metotreksatom.

Tablica 6. Doza lijeka AMGEVITA za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
< 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom

Kad se uvodi liječenje lijekom AMGEVITA može se primijeniti udarna doza od 40 mg za bolesnike tjelesne težine < 30 kg ili 80 mg za bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg tjedan dana prije početka terapije održavanja. Nisu dostupni klinički podaci o primjeni udarne doze lijeka AMGEVITA u djece u dobi od < 6 godina (vidjeti dio 5.2).

Nema relevantne primjene lijeka AMGEVITA u djece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

AMGEVITA se primjenjuje supkutanom injekcijom. Cjelovite upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije, poput sepse, i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA razred III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno navesti u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Infekcije

Za vrijeme terapije antagonistima TNF-a bolesnici su podložniji ozbiljnim infekcijama. Oštećena funkcija pluća može povisiti rizik od nastanka infekcija. Bolesnike se stoga mora pomno pratiti prije, za vrijeme i nakon završetka liječenja lijekom AMGEVITA zbog moguće pojave infekcija, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija adalimumaba može trajati i do četiri mjeseca, praćenje je potrebno nastaviti za vrijeme cijelog tog razdoblja.

Liječenje lijekom AMGEVITA ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. U bolesnika koji su bili izloženi tuberkulozi ili bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i koristi liječenja lijekom AMGEVITA (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka AMGEVITA mora se obustaviti ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te je potrebno započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici trebaju oprezno razmotriti liječenje lijekom AMGEVITA u bolesnika s ponavljajućim infekcijama u anamnezi ili podležućim stanjima koja pogoduju razvoju infekcija u bolesnika, uključujući istodobnu primjenu imunosupresivnih lijekova.

Ozbiljne infekcije

U bolesnika koji su primali adalimumab zabilježene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, uzrokovane bakterijama, mikobakterijama, invazivnim gljivicama, parazitima, virusima, ili druge oportunističke infekcije poput listerioze, legioneloze i pneumocistisa.

Ostale ozbiljne infekcije primijećene u kliničkim ispitivanjima uključuju pneumoniju, pijelonefritis, septički artritis i septikemiju. Prijavljene su hospitalizacije ili smrtni ishodi povezani s infekcijama.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, uključujući reaktivaciju i razvoj tuberkuloze. Prijave su obuhvaćale slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Prije početka liječenja lijekom AMGEVITA sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog i neaktivnog („latentnog”) oblika tuberkuloze. Te pretrage moraju obuhvaćati detaljnu ocjenu bolesnikove anamneze s obzirom na tuberkulozu ili eventualne ranije izloženosti osobama s aktivnom tuberkulozom te prijašnje i/ili sadašnje liječenje imunosupresivnim lijekovima. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće probirne testove (tj. tuberkulinski kožni test i rendgen pluća, uz pridržavanje

lokalnih preporuka). Preporučuje se provođenje i rezultate tih pretraga upisati u Karticu s podsjetnikom za bolesnika. Pritom liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da tuberkulinski kožni test može dati lažno negativne rezultate, pogotovo u teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom AMGEVITA (vidjeti dio 4.3).

U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja.

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, potrebno je konzultirati liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze.

Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, prije početka liječenja lijekom AMGEVITA mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom AMGEVITA u bolesnika s nekoliko faktora rizika ili sa značajnim faktorima rizika od tuberkuloze unatoč negativnom nalazu na tuberkulozu i u bolesnika s latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi u kojih se ne može utvrditi adekvatan tijek liječenja.

Unatoč profilaksi tuberkuloze, zabilježeni su slučajevi reaktivacije tuberkuloze u bolesnika liječenih adalimumabom. U nekih bolesnika koji su bili uspješno liječeni zbog aktivne tuberkuloze, za vrijeme liječenja adalimumabom ponovno se razvila tuberkuloza.

Bolesnike se mora upozoriti da se obrate liječniku ako se za vrijeme ili nakon liječenja lijekom AMGEVITA pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Druge oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju adalimumab zabilježene su oportunističke infekcije, uključujući invazivne gljivične infekcije. Ove infekcije nisu uvijek bile prepoznate u bolesnika koji su primali antagoniste TNF-a, što je rezultiralo kašnjenjem s primjerenim liječenjem i ponekad dovelo do smrtnog ishoda.

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi kao što su vrućica, malaksalost, gubitak težine, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka AMGEVITA. U ovih bolesnika dijagnozu i primjenu empirijske antifungalne terapije potrebno je provesti uz savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva u liječenju bolesnika s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su uzimali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab, i koji su bili kronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Bolesnike je potrebno prije početka terapije lijekom AMGEVITA testirati na HBV infekciju. U bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka AMGEVITA mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom cijelog trajanja terapije te nekoliko mjeseci nakon njezina prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a u bolesnika koji su nositelji HBV-a. U bolesnika u kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora se prekinuti terapija lijekom AMGEVITA i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporne mjere.

Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom AMGEVITA u bolesnika s otprije postojećim ili nedavno nastalim demijelinizirajućim poremećajima središnjeg ili perifernog živčanog sustava; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom AMGEVITA. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava. U bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provesti neurološku procjenu prije početka liječenja lijekom AMGEVITA i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Alergijske reakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja rijetko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane s primjenom adalimumaba. Manje često su u kliničkim ispitivanjima zabilježene alergijske reakcije povezane s adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka AMGEVITA treba odmah obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju.

Imunosupresija

U ispitivanju 64 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječena adalimumabom nije zabilježeno smanjenje odgođene preosjetljivosti, sniženje razina imunoglobulina niti promjene broja efektorskih T i B stanica, NK stanica, monocita/makrofaga i neutrofila.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontroliranim dijelovima adalimumab kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući i limfome, u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a nego u kontrolnoj skupini. Međutim, učestalost je bila rijetka. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Procjenu rizika otežava i inače povećani rizik od razvoja limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, izrazito aktivnom upalnom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a (početak terapije u 18. godini života ili ranije), uključujući adalimumab. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti u djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma nakon stavljanja lijeka u promet. Ovaj rijedak oblik T-staničnog limfoma ima izrazito agresivan tijek i uglavnom je smrtonosan. Neki od tih hepatospleničnih T-staničnih limfoma povezanih s primjenom adalimumaba javili su se u mladih odraslih bolesnika koji su istodobno bili liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom zbog upalne bolesti crijeva. Potrebno je pažljivo razmotriti mogući rizik kod primjene kombinacije azatioprina ili 6-merkaptopurina i lijeka AMGEVITA. Rizik od pojave hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih lijekom AMGEVITA ne može se isključiti (vidjeti dio 4.8).

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili u bolesnika koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Zbog toga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom AMGEVITA u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sve bolesnike, a posebno one koji u anamnezi imaju dugotrajno korištenje imunosupresivne terapije ili bolesnike s psorijazom i PUVA liječenjem u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA pregledavati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih stanica su također prijavljeni u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (vidjeti dio 4.8).

U eksploracijskom kliničkom ispitivanju primjene drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljen je veći broj zloćudnih bolesti, uglavnom na plućima ili glavi i vratu, u bolesnika liječenih infliksimabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi bolesnici bili su teški pušači. Zbog toga je potreban oprez kod primjene antagonista TNF-a u bolesnika s KOPB-om, kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti zbog teškog pušenja.

Prema trenutnim podacima nije poznato utječe li liječenje adalimumabom na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva. Sve bolesnike s ulceroznim kolitisom u kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili bolesnike koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolirati zbog mogućeg razvoja displazije u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti. Ti bi pregledi trebali uključivati kolonoskopiju i biopsije u skladu s lokalnim preporukama.

Hematološke reakcije

U rijetkim je slučajevima za vrijeme liječenja antagonistima TNF-a zabilježena pojava pancitopenije, uključujući i aplastičnu anemiju. U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su štetni događaji u hematološkom sustavu, uključujući medicinski značajne citopenije (npr. trombocitopenija, leukopenija). Bolesnike treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako se za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, stvaranje (nastanak) modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom AMGEVITA u takvih bolesnika.

Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe zamijećeno je u ispitivanju 226 odraslih ispitanika s reumatoidnim artritisom koji su primali adalimumab ili placebo. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika liječenih adalimumabom.

Preporučuje se da se pedijatrijske bolesnike, ako je moguće, cijepi u skladu sa svim važećim smjernicama za cijepljenje prije započinjanja liječenja lijekom AMGEVITA.

Bolesnici koji primaju lijek AMGEVITA mogu istodobno primiti cjepiva, ali ne živa cjepiva. Djeci koja su u maternici bila izložena lijeku AMGEVITA ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju lijeka AMGEVITA.

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca također su prijavljeni i u bolesnika liječenih adalimumabom. Zato se bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) AMGEVITA mora davati oprezno. Primjena lijeka AMGEVITA je kontraindicirana u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3). Ako se pojave

novi ili pogoršaju postojeći simptomi kongestivnog zatajenja srca, mora se obustaviti liječenje lijekom AMGEVITA.

Autoimuni procesi

Za vrijeme primjene lijeka AMGEVITA mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom AMGEVITA na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka AMGEVITA razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNA, terapija lijekom AMGEVITA ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) ili antagonista TNF-a

U kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog antagonista TNF-a, etanercepta, zabilježene su ozbiljne infekcije, a pritom nije bilo dodatne kliničke koristi u odnosu na monoterapiju etanerceptom. S obzirom na prirodu štetnih događaja primijećenih pri istodobnoj primjeni anakinre i etanercepta, slične toksičnosti se također mogu pojaviti i za vrijeme liječenja anakinrom u kombinaciji s drugim antagonistima TNF-a. Stoga se istodobna primjena lijeka AMGEVITA i anakinre ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka AMGEVITA i drugih bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) (npr. anakinra i abatacept) ili drugih antagonista TNF-a se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih farmakoloških interakcija (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvati

Raspoloživi podaci o sigurnosti kirurških zahvata u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni. Pri planiranju operacija treba voditi računa o dugom poluvijeku adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA potreban operativni zahvat potrebno je pomno pratiti zbog moguće pojave infekcija i poduzeti odgovarajuće mjere. Raspoloživi podaci o sigurnosti provedbe artroplastike u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni.

Opstrukcija tankog crijeva

Neuspješan odgovor na terapiju za Crohnovu bolest može biti znak fiksne fibrozne strikture koju je možda potrebno kirurški liječiti. Dostupni podaci pokazuju da adalimumab ne uzrokuje i ne pogoršava striktуре.

Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima adalimumabom veća je u osoba starijih od 65 godina (3,7%) nego u osoba mlađih od 65 godina (1,5%). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Stoga se tijekom liječenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad dio 'Cijepljenje'.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u bolesnika s reumatoidnim artritismom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijatičnim artritismom koji su dobivali adalimumab kao monoterapiju i u onih koji su istodobno uzimali i metotreksat. Stvaranje protutijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno s metotreksatom nego kada se primjenjivao kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem protutijela, povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

Kombinirana terapija lijekom AMGEVITA i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) ili antagonista TNF-a”).

Kombinirana terapija lijekom AMGEVITA i abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) ili antagonista TNF-a”).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebale bi je nastaviti koristiti još najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka AMGEVITA.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2100) koje su završile živorođenjem s poznatim ishodom, uključujući više od 1500 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija u novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija velikih (*major*) urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su završile najmanje jednim živorođenim djetetom s velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama s reumatoidnim artritismom koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,31; 95% CI: 0,38 - 4,52) te 16/152 (10,5%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale Crohnovu bolest i 3/32 (9,4%) među ženama s Crohnovom bolešću koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,14; 95% CI: 0,31 - 4,16). Prilagođen OR (kod kojega su uzete u obzir početne razlike) iznosio je 1,10 (95% CI: 0,45 - 2,73) za reumatoidni artritis i Crohnovu bolest zajedno. Nije bilo velikih razlika između žena liječenih adalimumabom i onih koje ga nisu primale s obzirom na sekundarne mjere ishoda – spontane pobačaje, male (*minor*) urođene mane, prijevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorodenje ni zloćudna bolest. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

Razvojna toksičnost ispitivana je kod majmuna, ali nisu zabilježeni znakovi toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. Nisu dostupni pretklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze α (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imune odgovore novorođenčeta. Adalimumab se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Adalimumab može prijeći preko posteljice u serum djece čije su majke tijekom trudnoće liječene adalimumabom. Zbog toga ta djeca mogu imati povećan rizik od infekcija. Djeca koja su u maternici bila

izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju na to da se adalimumab izlučuje u majčino mlijeko u vrlo maloj koncentraciji te da koncentracije adalimumaba u majčinom mlijeku iznose 0,1% do 1% razine u serumu majke. Kada se primjenjuju peroralno, imunoglobulin G proteini prolaze proteolizu u crijevima te imaju malu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Stoga se AMGEVITA može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AMGEVITA može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka AMGEVITA mogu se pojaviti vrtoglavica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Adalimumab je ispitivan u 9506 bolesnika u pivotalnim kontroliranim i otvorenim ispitivanjima tijekom razdoblja do 60 mjeseci ili dulje. Ispitivanjima su obuhvaćeni bolesnici s nedavnom pojavom reumatoidnog artritisa i oni s dugotrajnom bolešću te bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), kao i oni s aksijalnim spondiloartritisom (ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a), psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom i uveitisom. Pivotalna kontrolirana ispitivanja uključivala su 6089 bolesnika liječenih adalimumabom i 3801 bolesnika koji je primao placebo ili neki aktivni usporedni lijek tijekom kontroliranog razdoblja.

U dvostruko slijepim, kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja, liječenje je zbog štetnih događaja prekinuto u 5,9% bolesnika koji su dobivali adalimumab, odnosno 5,4% bolesnika iz kontrolne skupine.

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije (kao nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

Uz adalimumab prijavljene su ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je AMGEVITA, djeluju na imunosni sustav te njihova primjena može utjecati na obranu tijela od infekcija i raka.

Kod primjene adalimumaba također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-stanični limfom).

Također su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije, aplastične anemije, demijelinizirajućih događaja u središnjem i perifernom živčanom sustavu te prijave lupusa, stanja povezanih s lupusom i Stevens-Johnsonova sindroma.

Pedijatrijska populacija

Općenito su štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika prema učestalosti i tipu bili slični onima u odraslih bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazane su dolje u Tablici 7 prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uključene su one najučestalije primijećene kod različitih indikacija. Zvezdica (*) u stupcu 'Organski sustav' znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 7. Nuspojave

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije*	vrlo često	infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa)
	često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne šupljine (uključujući herpes simpleks, herpes usne šupljine i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog sustava (uključujući vulvovaginalne mikoze), infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije, infekcije zglobova
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidiodomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom <i>mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom**, novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom ¹⁾ karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom
Poremećaj krvi i limfnog sustava*	vrlo često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza, trombocitopenija
	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura
	rijetko	pancitopenija

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunosnog sustava*	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	rijetko	anafilaksija ¹⁾
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalijemija, povišene razine mokraćne kiseline, abnormalna razina natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava*	vrlo često	glavobolja
	često	parestezija (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis, pleuralna efuzija ¹⁾
	rijetko	plućna fibroza ¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, <i>sicca</i> sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , autoimuni hepatitis ¹⁾ ,
	nepoznato	zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući eksfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾ , lihenoidne kožne reakcije ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu ¹⁾

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)
	često	bol u prsištu, edem, pireksija ¹⁾
	manje često	upala
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNA), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
	nepoznato	porast tjelesne težine ²⁾
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	otežano cijeljenje

* detaljnije informacije mogu se pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8

** uključujući otvorene produžetke ispitivanja

¹⁾ uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

²⁾ Srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početne vrijednosti za adalimumab bila je u rasponu od 0,3 kg do 1,0 kg u indikacijama za odrasle osobe u usporedbi s (minus) –0,4 kg do 0,4 kg za placebo tijekom razdoblja liječenja od 4 do 6 mjeseci. Porast težine za 5 do 6 kg također je primijećen u dugoročnim produžecima ispitivanjima sa srednjim vrijednostima izloženosti od otprilike 1 – 2 godine bez kontrolne skupine, posebice u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom. Mehanizam u pozadini tog učinka nije jasan, ali bi mogao biti povezan s protuupalnim učinkom adalimumaba.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s gnojnim hidradenitisom liječenih jednom tjedno bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s uveitisom liječenih svaki drugi tjedan bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, reakcije na mjestu primjene (eritem i/ili svrbež, krvarenje, bol ili oticanje) pojavile su se u 12,9% bolesnika liječenih adalimumabom u usporedbi sa 7,2% bolesnika koji su dobivali placebo ili aktivni kontrolni lijek. Liječenje obično nije trebalo prekidati zbog reakcija na mjestu primjene.

Infekcije

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, stopa infekcija bila je 1,51 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 1,46 po bolesnik-godini u bolesnika koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. To su bili pretežito nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog

sustava i sinusitisa. Većina bolesnika nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

Incidencija ozbiljnih infekcija bila je 0,04 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 0,03 po bolesnik-godini u onih koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek.

U kontroliranim i otvorenim ispitivanjima adalimumaba u odraslih i djece zabilježene su ozbiljne infekcije (u rijetkim slučajevima i sa smrtnim ishodom), među kojima i tuberkuloza (uključujući njezin milijarni oblik i izvanplućne lokalizacije) te invazivne oportunističke infekcije (npr. diseminirana ili ekstrapulmonalna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pneumocistis, kandidijaza, aspergiloza i listerioza). Većina slučajeva tuberkuloze dijagnosticirana je u prvih osam mjeseci liječenja, što može biti posljedica aktivacije postojećeg latentnog oblika bolesti.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U 249 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 655,6 bolesnik-godina tijekom ispitivanja adalimumaba u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 93 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 65,3 bolesnik-godine u ispitivanju adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom.

U kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja terapije adalimumabom koja su trajala barem 12 tjedana u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primijećene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95%) u 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolesnik-godina u 3444 bolesnika iz kontrolne skupine (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci u bolesnika liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj skupini bolesnika). Stopa nemelanomskih tumora kože (interval pouzdanosti 95%) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih tumora kože, karcinom skvamoznih stanica javljao se (interval pouzdanosti 95%) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95%) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini.

Kada se objedine rezultati kontroliranih dijelova tih ispitivanja te otvorenih produžetaka ispitivanja adalimumaba koji su u tijeku ili dovršeni, s ukupno 6427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od 3,3 godine, primijećena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, iznosi približno 8,5 na 1000 bolesnik-godina. Primijećena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1000 bolesnik-godina, a limfoma 1,3 na 1000 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od siječnja 2003. godine do prosinca 2010. godine, pretežito u bolesnika s reumatoidnim artritisom, stopa zloćudnih bolesti iz spontanijih prijava je približno 2,7 na 1000 bolesnik-godina liječenja. Stope nemelanomskih tumora kože i limfoma iz spontanijih prijava bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1000 bolesnik-godina liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su i rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih adalimumabom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

U ispitivanjima (I – V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma bolesnika u više su vremenskih točaka testirani na prisutnost autoprotutijela. U tim ispitivanjima, u 11,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 8,1% bolesnika koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih protutijela zabilježen je pozitivan titar nakon 24 tjedna primjene lijeka. Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su u dva od ukupno 3441 bolesnika liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja. Ni u jednog bolesnika nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u središnjem živčanom sustavu.

Hepatobilijarni događaji

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s reumatoidnim artritismom i psorijatičnim artritismom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 104 tjedna, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN (gornja granica normalnog raspona) zabilježeno je u 3,7% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,6% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritismom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježeno je u 6,1% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3% bolesnika iz kontrolne skupine. Većinom je povišenje ALT-a zabilježeno pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nije zabilježeno povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ GGN u ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 do < 4 godine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježeno je u 0,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,9% bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Chronovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ GGN javilo se u 2,6% (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istodobnoj terapiji imunosupresivima.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s plak psorijazom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 12 do 24 tjedna, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 1,8% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,8% bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom, nisu primijećena povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početna doza od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna) u bolesnika s gnojnim hidradenitisom, uz kontrolno razdoblje u trajanju od 12 do 16 tjedana, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 0,3% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,6% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 80 mg u nultom tjednu, nakon kojih slijede doze od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna) u odraslih bolesnika s uveitisom u trajanju do 80 tjedana, uz medijan izloženosti od 166,5 dana u bolesnika liječenih adalimumabom te

105,0 dana u bolesnika iz kontrolne skupine, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 2,4% bolesnika liječenih adalimumabom i 2,4% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranom ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom (N = 93) kojim se procjenjivala djelotvornost i sigurnost doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan (N = 31) i doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan (N = 32), nakon indukcijskog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 63) ili indukcijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 30), povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 1,1% (1/93) bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim razinama ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenje je bilo prolazno i riješilo se nastavkom liječenja. Ipak, nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljene su prijave zatajenja jetre kao i manje teških poremećaja jetre koji mogu prethoditi zatajenju jetre, kao što su hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis, u bolesnika koji su primali adalimumab.

Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

U ispitivanjima kod Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije nuspojava povezanih sa zloćudnim bolestima i ozbiljnim infekcijama nego kod primjene samo adalimumaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene toksične reakcije koje bi ograničavale dozu. Najveća ispitivana doza bila je višestruka intravenska doza od 10 mg/kg, koja je oko 15 puta veća od preporučene doze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, Inhibitori faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α). ATK oznaka: L04AB04

AMGEVITA je biosličan lijek. Detaljne informacije su dostupne na internetskoj stranici Europske medicinske agencije <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Adalimumab se specifično veže za TNF (faktor tumorske nekroze) i neutralizira biološku funkciju TNF-a blokirajući njegovu interakciju s površinskim staničnim TNF-receptorima p55 i p75.

Adalimumab također modulira biološke odgovore koje inducira ili regulira TNF, uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 s IC₅₀ od 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamički učinci

Nakon liječenja adalimumabom u bolesnika s reumatoidnim artritisa primijećeno je naglo snižavanje razina reaktanata akutne faze upale (C-reaktivni protein [CRP] i brzina sedimentacije eritrocita [SE]) i serumskih citokina (IL-6) u usporedbi s početnim vrijednostima. Serumske razine matriksnih metaloproteinaza (MMP-1 i MMP-3) koje uzrokuju preoblikovanje tkiva odgovorno za uništenje hrskavice također su se smanjile nakon uzimanja adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova kronične upale.

U bolesnika s poliartrikalarnim juvenilnim idiopatskim artritisa, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i gnojnim hidradenitisom primijećeno je naglo smanjenje razina CRP-a nakon liječenja adalimumabom. U bolesnika s Crohnovom bolešću, primijećeno je smanjenje broja stanica u debelom crijevu koje eksprimiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF α . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluznice u bolesnika liječenih adalimumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa (RA). Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, dobro kontroliranih ispitivanja. Neki su bolesnici liječeni kroz razdoblje i do 120 mjeseci.

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisa u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako bolesnik ne podnosi metotreksat) jednom tjedno i u kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom tjedno. Bolesnici su svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna dobivali adalimumab ili placebo u dozi od 20, 40 ili 80 mg.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisa u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna. Adalimumab u dozi od 20 ili 40 mg primjenjivao se ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebo (jedan tjedan adalimumab, drugi tjedan placebo), ili svaki tjedan tijekom 26 tjedana; placebo se primjenjivao svaki tjedan tijekom istog razdoblja. Bolesnici nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti.

Ispitivanje RA III obuhvatilo je 619 bolesnika s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritisa u dobi ≥ 18 godina koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozi od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom tjedno. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine. Prva je dobivala injekcije placeba svaki tjedan tijekom 52 tjedna. Druga je dobivala 20 mg adalimumaba svaki tjedan tijekom 52 tjedna, dok je treća skupina svaki tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili placebo (jedan tjedan 40 mg adalimumaba, drugi tjedan placebo). Po završetku prva 52 tjedna, 457 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su se adalimumab u dozi od 40 mg/MTX primjenjivali svaka dva tjedna do 10 godina.

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost u 636 bolesnika u dobi ≥ 18 godina s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisa. U ispitivanje su mogli biti uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti i oni koji su već dobivali antireumatsku terapiju, pod uvjetom da je ta terapija bila stabilna najmanje 28 dana. Ove terapije uključuju metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Bolesnici su nasumce podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna dobivala 40 mg adalimumaba, a druga placebo svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje RA V obuhvatilo je 799 odraslih bolesnika s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritisom (srednja vrijednost trajanja bolesti kraća od 9 mjeseci) koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom. Tijekom 104 tjedna uspoređivana je djelotvornost kombiniranog liječenja (40 mg adalimumaba svaka dva tjedna/metotreksat), monoterapije adalimumabom (40 mg svaka dva tjedna) te monoterapije metotreksatom na smanjenje simptoma i znakova te brzinu progresije oštećenja zglobova kod reumatoidnog artritisa. Po završetku prva 104 tjedna, 497 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primjenjivao svaka dva tjedna tijekom razdoblja do 10 godina.

Primarni ishod ispitivanja RA I, II i III te sekundarni ishod ispitivanja RA IV bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24, odnosno 26 tjedana liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA V bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 tjedna liječenja. Dodatni primarni ishod ispitivanja RA III i V bilo je usporavanje progresije bolesti (na temelju radioloških nalaza) nakon 52 tjedna liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA III bile su i promjene u kvaliteti života.

ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8. ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebom (postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje RA I ^{a**}		Ispitivanje RA II ^{a**}		Ispitivanje RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mjeseci	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mjeseci	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mjeseci	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

^a Ispitivanje RA I nakon 24 tjedna, ispitivanje RA II nakon 26 tjedana, ispitivanje RA III nakon 24 tjedna i nakon 52 tjedna

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

^c MTX = metotreksat

** p < 0,01, adalimumab u usporedbi s placebom

U ispitivanjima RA I – IV sve pojedinačne komponente kriterija ACR odgovora (broj bolnih i otečenih zglobova, liječnikova i bolesnikova ocjena aktivnosti bolesti i boli, indeks onesposobljenosti (HAQ) i razine CRP-a (mg/dl)) pokazale su poboljšanje nakon 24 ili 26 tjedana primjene adalimumaba u odnosu na placebo. U ispitivanju RA III to se poboljšanje održalo 52 tjedna.

U većine je bolesnika postignuti ACR odgovor održan u otvorenom produžetku ispitivanja RA III kada su praćeni do 10 godina. Kroz 5 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavilo je 114 od 207 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan. Među njima je njih 86 (75,4%), 72 (63,2%) odnosno 41 (36%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0%), 56 (69,1%), odnosno 43 (53,1%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70.

U ispitivanju RA IV, ACR 20 odgovor u bolesnika liječenih adalimumabom uz standardnu skrb bio je statistički značajno bolji nego u bolesnika koji su primali placebo uz standardnu skrb ($p < 0,001$).

U ispitivanjima RA I – IV, bolesnici liječeni adalimumabom postigli su statistički značajno bolje odgovore ACR 20 i 50 u usporedbi s placebom već jedan do dva tjedna nakon početka liječenja.

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovor održan je tijekom 104 tjedna liječenja (Tablica 9).

Tablica 9. ACR odgovori u ispitivanju RA V (postotak bolesnika)

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

^a p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^b p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^c p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, stope ACR odgovora održale su se tijekom praćenja u trajanju do 10 godina. Od 542 bolesnika randomizirana za primanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna, njih 170 nastavilo je liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom 10 godina. Među njima su 154 bolesnika (90,6%) imala odgovor ACR 20, 127 bolesnika (74,7%) odgovor ACR 50, a 102 bolesnika (60,0%) odgovor ACR 70.

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9% bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata (DAS28 [CRP] < 2,6) u usporedbi s 20,6% bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4% bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana primjena adalimumaba i metotreksata pokazala se klinički i statistički superiornom monoterapiji metotreksatom ($p < 0,001$) i adalimumabom ($p < 0,001$) u postizanju niske aktivnosti bolesti u bolesnika s nedavno dijagnosticiranim umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom. Odgovor bolesnika u dvjema skupinama liječenima monoterapijom bio je sličan ($p = 0,447$). Od 342 ispitanika izvorno randomizirana za monoterapiju lijekom adalimumab ili liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata koji su ušli u otvoreni produžetak ispitivanja, 171 ispitanik završio je 10 godina liječenja adalimumabom. Za 109 od tih ispitanika (63,7%) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

Radiološki odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata pokazali su znatno sporiju

progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom tijekom 6 i 12 mjeseci (vidjeti Tablicu 10).

Iz otvorenog produžetka ispitivanja RA III vidi se da je smanjenje stope progresije strukturnog oštećenja u određenog dijela bolesnika održano kroz 8 i 10 godina. U 81 od 207 bolesnika koji su uzimali adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 8 godina. Njih 48 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje. U 79 od 207 bolesnika koji su uzimali adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

Tablica 10. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RA III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg svaka dva tjedna	Placebo/MTX - adalimumab/MTX (95% interval pouzdanosti ^b)	p-vrijednost
Ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95%-tni interval pouzdanosti za razliku u promjeni rezultata između metotreksata i adalimumaba

^c na osnovi analize ranga

^d suženje zglobnih prostora (eng. *Joint Space Narrowing*)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema Sharpu (Tablica 11).

Tablica 11. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 tjedna u ispitivanju RA V

	MTX n = 257 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab n = 274 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% interval pouzdanosti)	p-vrijednost ^a	p-vrijednost ^b	p-vrijednost ^c
Ukupan zbroj bodova prema Sharpu	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Rezultat za eroziju	3,7 (2,7 – 4,7)	1,7 (1,0 – 2,4)	0,8 (0,4 – 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN rezultat	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^b p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^c p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena ukupnog zbroja bodova prema Sharpu $\leq 0,5$) bio je značajno veći u skupini liječenoj kombinacijom adalimumaba i metotreksata (63,8% odnosno 61,2%) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala monoterapiju

metotreksatom (37,4% odnosno 33,5%, $p < 0,001$) i monoterapiju adalimumabom (50,7%, $p < 0,002$ odnosno 44,5%, $p < 0,001$).

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, srednja vrijednost promjene ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici od početka ispitivanja do 10. godine iznosila je 10,8 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju adalimumabom te 3,9 u bolesnika izvorno randomiziranih za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata. Odgovarajući udio bolesnika bez radiološke progresije iznosio je 31,3%, 23,7% odnosno 36,7%.

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć indeksa onesposobljenosti Upitnika za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) u četiri originalna adekvatna i dobro kontrolirana klinička ispitivanja, a to je bio i unaprijed određen primarni ishod nakon 52 tjedna liječenja u ispitivanju RA III. Nakon 6 mjeseci praćenja, u sva četiri ispitivanja zabilježeno je statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ s obzirom na početne vrijednosti pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba nego kod placeba, a identičan je nalaz primijećen i nakon 52 tjedna u ispitivanju RA III. Rezultati Kratke zdravstvene ankete (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Statistički značajno smanjenje umora prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom terapije kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

U ispitivanju RA III, kod većine koji su postigli poboljšanje fizičke funkcije i nastavili liječenje održano je poboljšanje tijekom 520 tjedana (120 mjeseci) otvorenog liječenja. Poboljšanje kvalitete života mjereno je do 156. tjedna (36 mjeseci) i poboljšanje se održalo tijekom tog razdoblja.

U ispitivanju RA V, poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ i fizičke komponente SF 36 nakon 52 tjedna bilo je veće u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($p < 0,001$) u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom, i to se poboljšanje održalo tijekom 104 tjedna liječenja. Među 250 ispitanika koji su dovršili otvoreni produžetak ispitivanja, poboljšanja fizičke funkcije održala su se tijekom 10 godina liječenja.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja, kroz 24 tjedna ispitivano je djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u 393 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI] bila je 6,3 u svim skupinama) koji nisu imali adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju. 79 bolesnika (20,1%) istodobno je bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a 37 bolesnika (9,4%) glukokortikoidima. Nakon slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg adalimumaba supkutano kroz dodatnih 28 tjedana. Ispitanici ($n = 215$, 54,7%) koji nisu uspjeli postići ASAS 20 u 12., 16. ili 20. tjednu ranije su prebačeni u otvoreni dio ispitivanja i dobivali su 40 mg adalimumaba supkutano svaki drugi tjedan. Prilikom analize dvostruko slijepog dijela ispitivanja oni su se smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju.

Rezultati većeg ispitivanja (AS I), u kojem je sudjelovalo 315 bolesnika, pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma ankilozantnog spondilitisa u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. To se poboljšanje prvi put uočilo u drugom tjednu i održalo se 24 tjedna (Tablica 12).

Tablica 12. Djelotvornost u placebo kontroliranom ispitivanju kod AS-a - ispitivanje i smanjenje znakova i simptoma

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

***, **Statistički značajno uz $p < 0,001$, $p < 0,01$ za sve usporedbe adalimumaba s placebo u 2., 12. i 24. tjednu

^a Procjena kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*, ASAS)

^b Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolesnicima koji su primili adalimumab kvaliteta života se u 12. tjednu znatno popravila i održala do 24. tjedna prema upitniku SF36 i upitniku za ocjenu kvalitete života kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL).

Slični trendovi (ne svi statistički značajni) viđeni su i u manjem, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebo AS II, u kojem su sudjelovala 82 odrasla bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba bila je ispitana u dva randomizirana, dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s ne-radiografskim aksijalnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Ispitivanje nr-axSpA I evaluiralo je bolesnike s aktivnim nr-axSpA. Ispitivanje nr-axSpA II bilo je ispitivanje prekida liječenja u bolesnika s aktivnim nr-axSpA koji su postigli remisiju tijekom otvorenog liječenja adalimumabom.

Ispitivanje nr-axSpA I

U ispitivanju nr-axSpA I, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ispitivan je u 185 bolesnika u randomiziranom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, kroz 12 tjedana u bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI]) bila je 6,4 u skupini bolesnika koji su primali adalimumab i 6,5 u skupini koja je primala placebo) koji nisu imali zadovoljavajući odgovor ili nisu podnosili ≥ 1 NSAIL-a, ili su imali kontraindikaciju za primjenu NSAIL-a.

Na početku je 33 bolesnika (18%) istodobno bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a 146 (79%) NSAIL-ovima. Nakon dvostruko slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg adalimumaba supkutano kroz dodatna 144 tjedna. Rezultati u 12. tjednu pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i

simptoma aktivnog nr-axSpA u bolesnika koji su liječeni adalimumabom u odnosu na placebo (Tablica 13).

Tablica 13. Djelotvornost u placebom kontroliranom ispitivanju nr-axSpA I

Dvostruko slijepo, odgovor u 12. tjednu	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS djelomična remisija	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolest	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MR sakroilijakalnih zglobova ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MR kralježnice ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*)

^b Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

^c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Srednja promjena od početne vrijednosti

^e n = 91 za placebo i n = 87 za adalimumab

^f C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (engl. *high sensitivity C-Reactive Protein*) (mg/l)

^g n = 73 za placebo i n = 70 za adalimumab

^h Kanadski konzorcij za istraživanje spondiloartritisa (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

ⁱ n = 84 za placebo i adalimumab

^j n = 82 za placebo i n = 85 za adalimumab

***, **, * Statistički značajno kod p < 0,001, p < 0,01 odnosno p < 0,05 za sve usporedbe adalimumaba s placebom

U otvorenom produžetku ispitivanja poboljšanje znakova i simptoma održalo se uz terapiju adalimumabom do 156. tjedna.

Inhibicija upale

Među bolesnicima liječenima adalimumabom, značajno poboljšanje znakova upale, određeno razinom C-reaktivnog proteina visoke osjetljivosti (hs-CRP) i MR oslikavanjem i sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, održalo se do 156. odnosno 104. tjedna.

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć upitnika HAQ-S i SF-36. Adalimumab je u 12. tjednu u odnosu na početne vrijednosti pokazala statistički značajno veće poboljšanje ukupnog rezultata HAQ-S i rezultata za fizičku komponentu (engl. *Physical Component Score*, PCS) upitnika SF-36 u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije održalo se tijekom otvorenog produžetka ispitivanja do 156. tjedna.

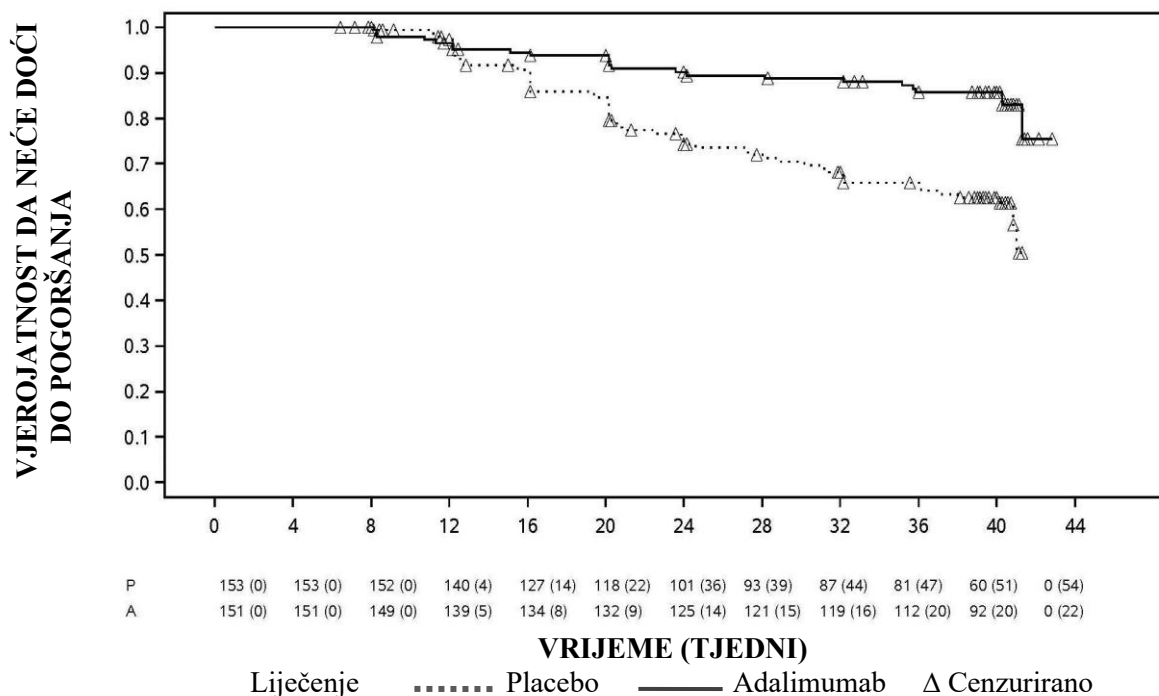
Ispitivanje nr-axSpA II

673 bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [BASDAI] bila je 7,0) koji su imali neodgovarajući odgovor na ≥ 2 NSAIL-a, ili netoleranciju ili kontraindikaciju za NSAIL-e bili su uključeni u otvoreno razdoblje ispitivanja nr-axSpA II tijekom kojeg su primali adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan tijekom 28 tjedana. Ti pacijenti također su imali objektivni dokaz upale u sakroilijakalnim zglobovima ili kralježnici na MR ili povišen hs-CRP. Bolesnici koji su postigli trajnu remisiju kroz najmanje 12 tjedana (N = 305) (ASDAS <1,3 u tjednima 16, 20, 24 i 28) tijekom otvorenog razdoblja bili su zatim randomizirani da bi primali bilo kontinuirano liječenje s

adalimumabom 40 mg svaki drugi tjedan (N = 152) ili placebo (N = 153) tijekom dodatnih 40 tjedana u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom razdoblju (ukupno trajanje ispitivanja 68 tjedana). Ispitanicima kojima se stanje pogoršalo tijekom dvostruko slijepog razdoblja, bilo je dozvoljeno liječenje s adalimumabom 40 mg svaki drugi tjedan, kao terapijom spasa, kroz najmanje 12 tjedana.

Primarna mjera ishoda učinkovitosti bila je udio bolesnika bez pogoršanja do 68. tjedna ispitivanja. Pogoršanje je definirano kao ASDAS $\geq 2,1$ kod dva uzastopna posjeta u razmaku od četiri tjedna. Veći udio bolesnika na adalimumabu nije imao pogoršanje bolesti tijekom dvostruko slijepog razdoblja, u usporedbi s onima na placebo (70,4% prema 47,1%, $p < 0,001$) (Slika 1).

Slika 1. Kaplan-Meier-ove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do pogoršanja u ispitivanju nr-axSpA II



Napomena: P = Placebo (broj bolesnika pod rizikom (pogoršanje)); A = Adalimumab (broj bolesnika pod rizikom (pogoršanje)).

Od 68 bolesnika koji su imali pogoršanje u skupini koja je bila određena za prekid liječenja, 65 je završilo liječenje spasa s adalimumabom kroz 12 tjedana, od čega se 37 (56,9%) vratilo u remisiju (ASDAS $< 1,3$) nakon 12 tjedana od ponovnog početka otvorenog liječenja.

Do 68. tjedna bolesnici koji su primali kontinuirano liječenje adalimumabom pokazali su statistički značajno veće poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u usporedbi s bolesnicima kojima je bio određen prekid liječenja tijekom dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja (Tablica 14).

Tablica 14. Djelotvornost u placebo kontroliranom razdoblju za ispitivanje nr-axSpA II

Dvostruko slijepo, odgovor u 68. tjednu	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a Djelomična remisija	26,8%	42,1%**

Dvostruko slijepo, odgovor u 68. tjednu	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASDAS ^c Neaktivna bolest	33,3%	57,2%***
Djelomično pogoršanje ^d	64,1%	40,8%***

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*)

^b Početna vrijednost definirana je kao početna vrijednost otvorenog ispitivanja kada bolesnici imaju aktivnu bolest

^c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Djelomično pogoršanje definirano kao ASDAS $\geq 1,3$ ali $< 2,1$ kod 2 uzasopne posjete

***, ** Statistički značajno kod $p < 0,001$ odnosno $< 0,01$ za sve usporedbe između adalimumaba i placeba

Psorijatični artritis

Djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna ispitivano je u bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim psorijatičnim artritisom u dva placebom kontrolirana ispitivanja, ispitivanja PsA I i II. Ispitivanjem PsA I u trajanju od 24 tjedna obuhvaćeno je 313 odraslih bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Približno 50% tih bolesnika uzimalo je metotreksat. Ispitivanjem PsA II u trajanju od 12 tjedana obuhvaćeno je 100 odraslih bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Nakon završetka oba ispitivanja, 383 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su dobivali 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan.

Zbog premalog broja bolesnika uključenih u ispitivanje, nema dovoljno dokaza o djelotvornosti adalimumaba u liječenju bolesnika s psorijatičnom artropatijom sličnoj ankilozantnom spondilitisu.

Tablica 15. ACR odgovor u placebom kontroliranim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa (postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje PsA I		Ispitivanje PsA II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
12. tjedan	14%	58%***	16%	39%*
24. tjedan	15%	57%***	N/P	N/P
ACR 50				
12. tjedan	4%	36%***	2%	25%***
24. tjedan	6%	39%***	N/P	N/P
ACR 70				
12. tjedan	1%	20%***	0%	14%*
24. tjedan	1%	23%***	N/P	N/P

*** $p < 0,001$ za sve usporedbe adalimumaba s placebom

* $p < 0,05$ za sve usporedbe adalimumaba s placebom

N/P nije primjenjivo

ACR odgovori bolesnika u ispitivanju PsA I bili su slični neovisno o tome jesu li istodobno dobivali metotreksat ili nisu. U otvorenom produžetku ispitivanja ACR odgovor se održao tijekom do 136 tjedana.

U ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa ocjenjivale su se radiološke promjene. Zglobovi šaka, zapešća i stopala radiološki su snimljeni na početku ispitivanja, u 24. tjednu dvostruko slijepog dijela ispitivanja, kada su bolesnici primali adalimumab ili placebo, te u 48. tjednu otvorenog dijela ispitivanja, kada su svi bolesnici primali adalimumab. Korišten je modificirani TSS (mTSS), koji je uključivao i distalne interfalangealne zglobove (tj. nije jednak TSS-u korištenom u ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa).

Terapija adalimumabom je u usporedbi s placebom smanjila brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova. Bolesnici koji su primali placebo imali su promjenu mTSS-a u odnosu na početnu vrijednost (srednja vrijednost $\pm$ standardno odstupanje) od $0,8 \pm 2,5$ (24. tjedan), a bolesnici liječeni adalimumabom $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) (48. tjedan).

84% ispitanika liječenih adalimumabom koji nisu imali radiološku progresiju od početka ispitivanja do 48. tjedna ispitivanja ($n = 102$) nisu imali radiološku progresiju bolesti ni nakon 144 tjedna terapije. Nakon 24 tjedna u bolesnika liječenih adalimumabom je u odnosu na bolesnike liječene placebom zabilježeno statistički značajno poboljšanje fizičke funkcije, koja se ocjenjivala uz pomoć upitnika HAQ i kratke zdravstvene ankete SF 36. Poboljšana fizička funkcija održala se i u otvorenom produžetku ispitivanja do 136. tjedna.

Psorijaza

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivala se u odraslih bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno $\geq 10\%$ površine tijela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike [engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI] ≥ 12 ili ≥ 10) koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima. U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 73% uključenih bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju ili fototerapiju. Sigurnost i djelotvornost adalimumaba također se ispitivala u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i istodobnom psorijazom šaka i/ili stopala koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Psoriasis Study III).

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) evaluirano je 1212 bolesnika u tri razdoblja terapije. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75% u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor $\geq$ PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 18,9, a rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) kretao se u rasponu od „umjerenog” (53% uključenih ispitanika) do „teškog” (41%) i „vrlo teškog” (6%).

U ispitivanju Psoriasis Study II (CHAMPION) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na metotreksat i placebo u 271 bolesnika. Bolesnici su primali placebo ili MTX u početnoj dozi od 7,5 mg, nakon čega se ona povećavala do 12. tjedna do maksimalne doze od 25 mg, ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) tijekom 16 tjedana. Nema dostupnih podataka o usporedbi adalimumaba i MTX-a za razdoblje terapije duže od 16 tjedana. Bolesnicima koji su primali MTX i koji su u 8. i/ili 12. tjednu postigli odgovor $\geq$ PASI 50 doza se nije dalje povećavala. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 19,7 a početni PGA rezultat kretao se u rasponu od „blagog” ($< 1\%$), preko „umjerenog” (48%) do „teškog” (46%) i „vrlo teškog” (6%).

Bolesnici koji su sudjelovali u svim ispitivanjima faze II i III kod psorijaze ispunili su kriterije za uključivanje u otvoreni produžetak ispitivanja, gdje se adalimumab primjenjivao još najmanje dodatnih 108 tjedana.

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II primarni ishod bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti Tablice 16 i 17).

Tablica 16. Ispitivanje Ps I (REVEAL) - rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: bez bolesti/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

^b $p < 0,001$, adalimumab naspram placebo

Tablica 17. Ispitivanje Ps II (CHAMPION) rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab naspram placeba

^b $p < 0,001$ adalimumab naspram metotreksata

^c $p < 0,01$ adalimumab naspram placeba

^d $p < 0,05$ adalimumab naspram metotreksata

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28% bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je nakon 33. tjedna pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5% bolesnika koji su nastavili uzimati adalimumab ($p < 0,001$), uočen je „gubitak primjerenog odgovora” (PASI rezultat nakon 33. i u ili prije 52. tjedna koji je rezultirao odgovorom $< \text{PASI } 50$ u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38% (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55% (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

Ukupno su 233 bolesnika s odgovorom PASI 75 u 16. i 33. tjednu primala kontinuiranu terapiju adalimumabom kroz 52 tjedna u ispitivanju Psoriasis Study I te su nastavila s primanjem adalimumaba u otvorenom produžetku ispitivanja. Stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti” i „minimalno” je u tih bolesnika iznosila 74,7%, odnosno 59,0% nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana). U analizi u kojoj su se svi bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog štetnih događaja ili nedostatka djelotvornosti ili kojima je doza povećavana smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju, stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti” ili „minimalno” nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana) iznosila je 69,6%, odnosno 55,7%.

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U vremenu kada je terapija bila ukinuta, simptomi psorijaze su se s vremenom vratili uz medijan vremena do relapsa od oko 5 mjeseci (pogoršanje na PGA rezultat „umjereno” ili gore). Niti jedan od tih bolesnika nije doživio povrat (*rebound*) bolesti u razdoblju kada je terapija bila ukinuta. Ukupno je 76,5% (218/285) bolesnika kojima je liječenje ponovno uvedeno imalo PGA odgovor „bez bolesti” ili „minimalno” nakon 16 tjedana liječenja, bez obzira jesu li doživjeli relaps u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto (69,1% [123/178] za bolesnike s relapsom odnosno 88,8% [95/107] za bolesnike bez relapsa). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

Nakon 16 tjedana terapije postignuto je značajno poboljšanje u odnosu na početak, mjereno indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI), u usporedbi s placebom (ispitivanja I i II) i u usporedbi s MTX-om (ispitivanje II). U ispitivanju I uočeno je i značajno

poboljšanje rezultata za cjelokupnu fizičku i mentalnu komponentu iz upitnika SF-36 u usporedbi s placebom.

U otvorenom produžetku ispitivanja, među bolesnicima čija je doza zbog PASI odgovora manjeg od 50% povećana s 40 mg svaka dva tjedna na 40 mg svaki tjedan, odgovor PASI 75 postignut je u 12. tjednu u 26,4% (92/349) bolesnika i u 24. tjednu u 37,8% (132/349) bolesnika.

U ispitivanju Psoriasis Study III (REACH) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 72 bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i psorijazom šaka i/ili stopala. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 16 tjedana. U 16. tjednu je statistički značajno veći udio bolesnika koji su primali adalimumab postigao PGA rezultat „bez bolesti” ili „gotovo bez bolesti” za šake i/ili stopala u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (30,6% u odnosu na 4,3% [P = 0,014]).

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 18). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože ($\geq 10\%$ tjelesne površine [60% bolesnika] te $< 10\%$ i $\geq 5\%$ tjelesne površine [40% bolesnika]).

Tablica 18. Ispitivanje Ps IV rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu

Mjera ishoda	16. tjedan		26. tjedan		52. tjedan
	Placebom kontrolirano	Adalimumab	Placebom kontrolirano	Adalimumab	Otvoreno
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=109	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab naspram placeba					

Bolesnici liječeni adalimumabom pokazali su statistički značajna poboljšanja DLQI rezultata u 26. tjednu u odnosu na placebo.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima i jednom otvorenom produžetku ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*, HS) koji nisu podnosili sistemske antibiotike, koji su imali kontraindikacije za njihovu primjenu ili nisu postigli zadovoljavajući odgovor na liječenje sistemskim antibioticima tijekom najmanje 3 mjeseca. Bolesnici u ispitivanjima

HS-I i HS-II imali su bolest stadija II ili III prema Hurleyevoj klasifikaciji te najmanje 3 apscesa ili upalna nodula.

Ispitivanje HS-I (PIONEER I) ocjenjivalo je 307 bolesnika tijekom 2 razdoblja liječenja. Tijekom razdoblja A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim u dozi od 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna pa sve do 11. tjedna. Tijekom ispitivanja nije bila dopuštena istodobna primjena antibiotika. Nakon 12 tjedana terapije, bolesnici koji su tijekom razdoblja A primali adalimumab ponovno su randomizirani u razdoblju B u jednu od 3 terapijske skupine (adalimumab u dozi od 40 mg svaki tjedan, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo od 12. do 35. tjedna). Bolesnicima koji su u razdoblju A bili randomizirani za primanje placeba je u razdoblju B dodijeljeno liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan.

Ispitivanje HS-II (PIONEER II) ocjenjivalo je 326 bolesnika tijekom 2 razdoblja liječenja. Tijekom razdoblja A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim u dozi od 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna pa sve do 11. tjedna. Tijekom ispitivanja, 19,3% bolesnika nastavilo je terapiju oralnim antibioticima koje su uzimali pri uključivanju u ispitivanje. Nakon 12 tjedana terapije, bolesnici koji su tijekom razdoblja A primali adalimumab ponovno su randomizirani u razdoblju B u jednu od 3 terapijske skupine (adalimumab u dozi od 40 mg svaki tjedan, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo od 12. do 35. tjedna). Bolesnici koji su u razdoblju A bili randomizirani za primanje placeba nastavili su primati placebo i u razdoblju B.

Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanjima HS-I i HS-II mogli su sudjelovati u otvorenom produžetku ispitivanja u kojem se adalimumab primjenjivao svaki tjedan u dozi od 40 mg. Prosječna izloženost u cjelokupnoj populaciji na adalimumabu iznosila je 762 dana. Tijekom sva 3 ispitivanja bolesnici su svakodnevno koristili topikalnu antiseptičku otopinu.

Klinički odgovor

Smanjenje upalnih lezija i prevencija pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula ocjenjivali su se na temelju kliničkog odgovora gnojnog hidradenitisa (engl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* [HiSCR]; smanjenje ukupnog broja apscesa i upalnih nodula za najmanje 50%, bez povećanja broja apscesa i bez povećanja broja drenirajućih fistula u odnosu na početnu vrijednost). Smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom ocjenjivalo se uz pomoć brojčane ocjenske ljestvice u bolesnika koji su pri uključivanju u ispitivanje imali početni rezultat od 3 ili više na ljestvici od 11 bodova.

U 12. tjednu HiSCR je postigao značajno veći udio bolesnika liječenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U 12. je tjednu značajno veći udio bolesnika u ispitivanju HS-II doživio klinički značajno smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom (vidjeti Tablicu 19). U bolesnika liječenih adalimumabom rizik od razbuktavanja bolesti značajno se smanjio tijekom prvih 12 tjedana liječenja.

Tablica 19. Rezultati djelotvornosti nakon 12 tjedana, ispitivanja HS I i II

	Ispitivanje HS I		Ispitivanje HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki tjedan	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki tjedan
Klinički odgovor gnojnog hidradenitisa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
Smanjenje kožne boli za ≥30% ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

* P < 0,05, ***P < 0,001, adalimumab naspram placebo

^a Među svim randomiziranim bolesnicima

^b Među bolesnicima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 0 – 10; 0 = bez kožne boli, 10 = nezamislivo jaka kožna bol

Liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan značajno je smanjilo rizik od pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula. Približno dvostruko veći udio bolesnika u skupini koja je u prvih 12 tjedana ispitivanja HS-I i HS-II primala placebo, naspram onih koji su liječeni adalimumabom, doživio je pogoršanje apscesa (23,0% naspram 11,4%) i drenirajućih fistula (30,0% naspram 13,9%).

Veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. tjedna u odnosu na placebo zabilježena su za kvalitetu života vezanu uz zdravlje specifičnu za kožne bolesti, koja se određivala indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index* [DLQI]; ispitivanja HS-I i HS-II), opće zadovoljstvo bolesnika farmakološkim liječenjem, koje se određivalo upitnikom za ocjenjivanje zadovoljstva farmakološkim liječenjem (engl. *Treatment Satisfaction Questionnaire - medication* [TSQM]; ispitivanja HS-I i HS-II) i fizičko zdravlje, koje se određivalo na temelju rezultata za cjelokupnu fizičku komponentu upitnika SF-36 (ispitivanje HS-I).

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan, stopa HiSCR-a zabilježena u 36. tjednu bila je veća u onih bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki tjedan nego u bolesnika kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svaki drugi tjedan ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti Tablicu 20).

Tablica 20. Udio bolesnika^a koji su postigli HiSCR^b u 24. i 36. tjednu po preraspodjeli, nakon što su 12 tjedana primali adalimumab svaki tjedan

	Placebo (ukidanje liječenja) N = 73	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 70	Adalimumab 40 mg svaki tjedan N = 70
24. tjedan	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. tjedan	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Bolesnici koji su ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan nakon 12 tjedana liječenja

^b Bolesnici koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su prekinuti ispitivanja i vodili su se kao bolesnici bez odgovora

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor i koji su nastavili terapiju adalimumabom svaki tjedan, stopa HiSCR-a u 48. tjednu iznosila je 68,3%, a u 96. tjednu 65,1%. U dugoročnom liječenju adalimumabom 40 mg tjedno tijekom 96 tjedana nisu otkrivene nove sigurnosne informacije.

Među bolesnicima kojima je liječenje adalimumabom ukinuto nakon 12. tjedna u ispitivanjima HS-I i HS-II, stopa HiSCR-a zabilježena 12 tjedana nakon ponovnog uvođenja adalimumaba u dozi od 40 mg svaki tjedan vratila se na razine slične onima prije prekida liječenja (56,0%).

Crohnova bolest

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u više od 1500 bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Chronove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 i ≤ 450). Istodobne stabilne doze aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatorskih lijekova bile su dozvoljene te je 80% bolesnika nastavilo uzimati barem jedan od ovih lijekova.

Indukcija kliničke remisije (definirana kao CDAI < 150) ispitivala se u dva ispitivanja, CD I (CLASSIC I) i CD II (GAIN). U ispitivanju CD I, 299 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su u jednu od 4 terapijske skupine: placebo u nultom tjednu i nakon 2 tjedna, 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg nakon 2 tjedna, 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg nakon 2 tjedna, 40 mg adalimumaba u nultom tjednu i 20 mg nakon 2 tjedna. U ispitivanju CD II, 325 bolesnika koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili terapiju infliksimabom randomizirani su u dvije skupine: jedna je primila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg adalimumaba dva tjedna kasnije, a druga skupina je primila placebo u u nultom tjednu i 2. tjednu. Bolesnici u kojih nije bilo

odgovora nakon prve doze isključeni su iz daljnjeg tijeka istraživanja i stoga ti bolesnici nisu bili dalje procjenjivani.

Održavanje kliničke remisije ispitivalo se u ispitivanju CD III (CHARM), u kojem su 854 bolesnika primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg dva tjedna kasnije. U četvrtom tjednu bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili placebo kroz ukupno razdoblje ispitivanja od 56 tjedana. Bolesnici s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od ≥ 70) u 4. tjednu stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. tjednu. Postupno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 tjedana.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u Tablici 21.

Tablica 21. Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

	Ispitivanje CD I: bolesnici koji nisu prije uzimali infliksimab			Ispitivanje CD II: bolesnici koji su uzimali infliksimab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. tjedan					
Klinička remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinički odgovor (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Sve p-vrijednosti odnose se na sparane usporedbe udjela uz adalimumab naspram placeba

* p < 0,001

** p < 0,01

U skupinama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg uočene su slične stope remisije do 8. tjedna, a stopa pojavljivanja štetnih događaja bila je veća u skupini koja je primala adalimumab 160/80 mg.

U 4. tjednu ispitivanja CD III 58% bolesnika (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u primarnu analizu. 48% bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. tjednu već je prije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održavanje remisije i stope kliničkog odgovora nalaze se u Tablici 22. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

U 56. tjednu terapije, broj hospitalizacija i operacija povezanih s bolešću bio je statistički značajno smanjen u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu bolesnika koja je primala placebo.

Tablica 22. Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

	Placebo	40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan	40 mg adalimumaba svaki tjedan
26. tjedan	N = 170	N = 172	N = 157
Klinička remisija	17%	40%*	47%*
Klinički odgovor (CR-100)	27%	52%*	52%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida > = 90 dana ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**

	Placebo	40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan	40 mg adalimumaba svaki tjedan
56. tjedan	N = 170	N = 172	N = 157
Klinička remisija	12%	36%*	41%*
Klinički odgovor (CR-100)	17%	41%*	48%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida > = 90 dana ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

**p < 0,02 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor, 43% bolesnika koji su primali dozu održavanja adalimumaba imalo je klinički odgovor do 12. tjedna u odnosu na 30% u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana ne daje bitno veći postotak odgovora (vidjeti dio 4.2).

117/276 bolesnika iz ispitivanja CD I i 272/777 bolesnika iz ispitivanja CD II i III praćeno je tijekom najmanje 3 godine otvorene terapije adalimumabom. 88 odnosno 189 bolesnika nastavilo je biti u kliničkoj remisiji. Klinički odgovor (CR-100) se održao u 102 odnosno 233 bolesnika.

Kvaliteta života

U 4. tjednu ispitivanja CD I i CD II, u bolesnika koji su randomizirani za primanje adalimumaba 80/40 mg i adalimumaba 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na skupinu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 56. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost višestrukih doza adalimumaba ispitivane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa srednje teškim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3).

U ispitivanju UC-I, 390 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su tako da primaju ili placebo u nultom tjednu i u drugom tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu ili adalimumab u dozi 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu. Nakon drugog tjedna, bolesnici u obje skupine liječene adalimumabom primali su 40 mg svaki drugi tjedan. Klinička remisija (definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmom tjednu.

U ispitivanju UC-II, 248 bolesnika primalo je adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu, 80 mg u drugom tjednu i zatim 40 mg svaka dva tjedna, a 246 bolesnika primalo je placebo. Klinički rezultati ocjenjivali se se radi određivanja indukcije remisije u osmom tjednu i održavanja remisije u 52. tjednu.

Bolesnici koji su primili indukciju adalimumabom u dozi od 160/80 mg u osmom su tjednu postigli kliničku remisiju u značajno većem postotku u odnosu na placebo i u ispitivanju UC-I (18%, odnosno 9%, p = 0,031) i u ispitivanju UC-II (17%, odnosno 9%, p = 0,019). U ispitivanju UC-II, među onima koji su uz adalimumab bili u remisiji u osmom tjednu, njih 21/41 (51%) bilo je u remisiji u 52. tjednu.

Rezultati za ukupnu populaciju iz ispitivanja UC-II prikazani su u Tablici 23.

Tablica 23. Odgovor, remisija i cijeljenje sluznice u ispitivanju UC-II (postotak bolesnika)

	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan
52. tjedan	N = 246	N = 248
Klinički odgovor	18%	30%*
Klinička remisija	9%	17%*
Cijeljenje sluznice	15%	25%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. i 52. tjedan		
Održani odgovor	12%	24%**
Održana remisija	4%	8%*
Održano cijeljenje sluznice	11%	19%*

Klinička remisija je Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1 ;

Klinički odgovor je postignut ako je ostvareno smanjenje Mayo rezultata u odnosu na početne vrijednosti od ≥ 3 boda i $\geq 30\%$, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. rectal bleeding subscore, RBS] od ≥ 1 ili apsolutni RBS od 0 ili 1;

* $p < 0,05$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

** $p < 0,001$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Od bolesnika koji su imali odgovor u 8. tjednu, 47% ih je postiglo klinički odgovor, 29% ih je bilo u remisiji, a 41% je imalo zacjeljivanje sluznice, dok ih je u 52. tjednu 20% bilo u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana.

Oko 40% bolesnika u ispitivanju UC-II nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a infliksimabom. Djelotvornost adalimumaba je u tih bolesnika smanjena u odnosu na bolesnike koji nisu prethodno liječeni antagonistima TNF-a. Među bolesnicima koji nisu imali uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistima TNF-a remisiju je u 52. tjednu postiglo 3% u skupini koja je primala placebo i 10% u skupini koja je primala adalimumab.

Bolesnici iz ispitivanja UC-I i UC-II imali su mogućnost prijeći u otvoreni dugotrajni produžetak ispitivanja (UC III). Nakon 3 godine terapije adalimumabom, 75% (301/402) je i dalje bilo u kliničkoj remisiji prema djelomičnom Mayo rezultatu.

Stope hospitalizacije

Tijekom 52 tjedna ispitivanja UC-I i UC-II, zabilježene su niže stope hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija povezanih s UC-om u skupini liječenoj adalimumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Broj hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka u skupini liječenoj adalimumabom bio je 0,18 po bolesnik-godini u odnosu na 0,26 po bolesnik-godini u skupini koja je primala placebo, a odgovarajuće vrijednosti za hospitalizaciju povezanu s UC-om bile su 0,12 po bolesnik-godini u odnosu na 0,22 po bolesnik-godini.

Kvaliteta života

U ispitivanju UC-II liječenje adalimumabom rezultiralo je poboljšanjem rezultata upitnika o upalnoj bolesti crijeva (IBDQ).

Uveitis

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u odraslih bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući bolesnike s izoliranim anteriornim uveitisom, u dvama randomiziranim, dvostruko maskiranim, placebo kontroliranim ispitivanjima (UV I i II). Bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, nakon koje je slijedila doza od

40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Bila je dopuštena istodobna primjena stabilnih doza jednog nebiološkog imunosupresiva.

Ispitivanje UV I ocjenjivalo je 217 bolesnika s aktivnim uveitisom unatoč liječenju kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 60 mg/dan). Svi su bolesnici pri uključivanju u ispitivanje 2 tjedna primali standardiziranu dozu prednizona od 60 mg/dan, nakon čega je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze, uz potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 15. tjedna.

Ispitivanje UV II ocjenjivalo je 226 bolesnika s neaktivnim uveitisom kojima je na početku ispitivanja za kontrolu bolesti bilo potrebno kronično liječenje kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 35 mg/dan). Nakon toga je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze i potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 19. tjedna.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u oba ispitivanja bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Neuspjeh liječenja definirao se višekomponentnim ishodom koji se temeljio na upalnim korioretinalnim i/ili upalnim retinalnim vaskularnim lezijama, stupnju prema broju stanica u prednjoj očnoj komori (engl. *anterior chamber [AC] cell grade*), stupnju prema замуćenju staklovine (engl. *vitreous haze [VH] grade*) te najboljoj korigiranoj oštrocini vida (engl. *best corrected visual acuity, BCVA*).

Bolesnici koji su dovršili ispitivanja UV I i UV II zadovoljavali su kriterije za uključivanje u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja čije je planirano vrijeme trajanja bilo 78 tjedana. Bolesnici su smjeli nastaviti liječenje ispitivanim lijekom nakon 78. tjedna do trenutka kada im je omogućen pristup adalimumabu.

Klinički odgovor

Rezultati iz obaju ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 24). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 2).

Tablica 24. Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	95% CI za HR ^a	P-vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

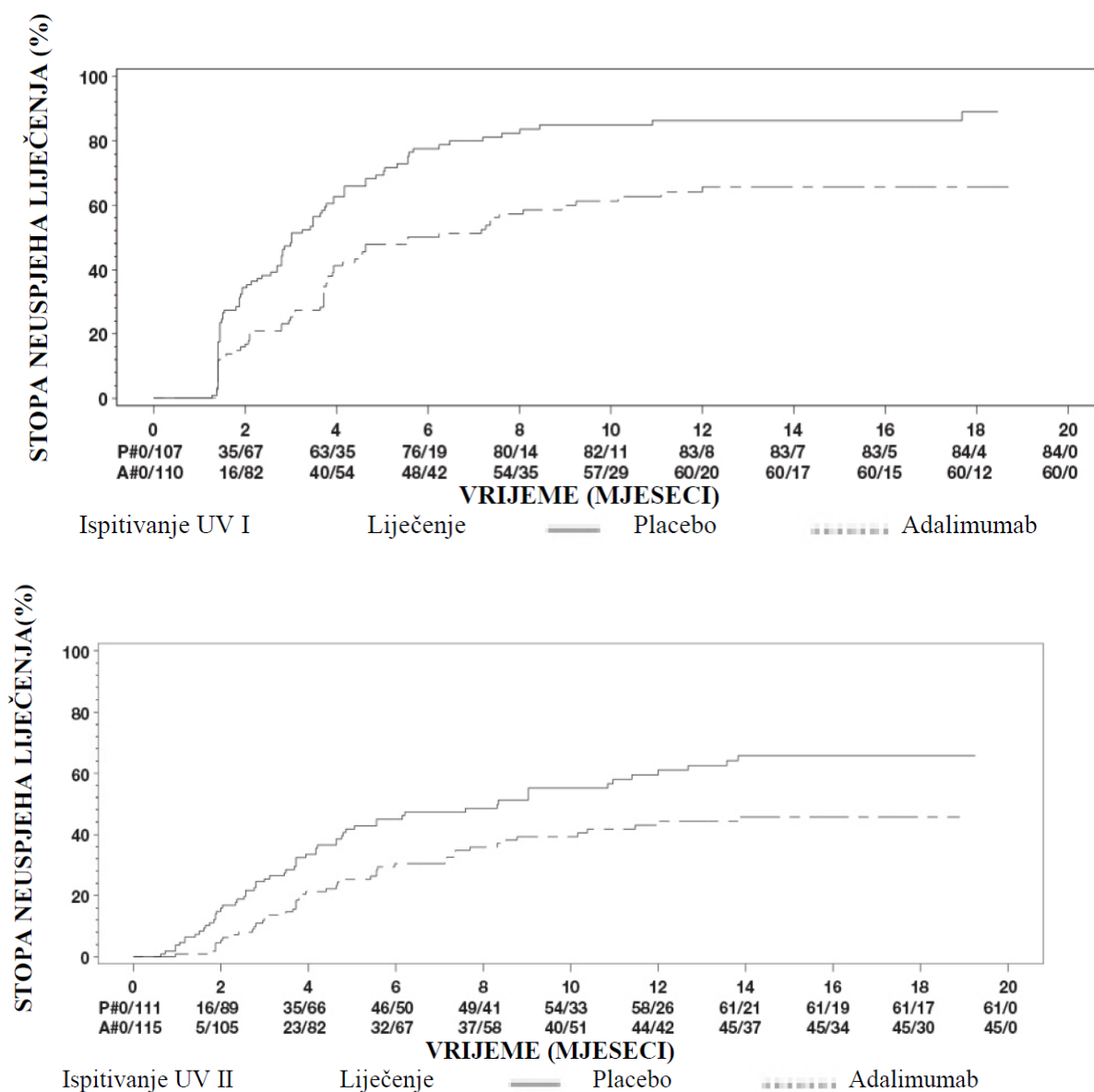
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

^a HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

^b Dvostrana P-vrijednost iz log rang testa.

^c NP = ne može se procijeniti. Manje od polovice bolesnika pod rizikom imalo je događaj.

Slika 2. Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II)



Napomena: P# = Placebo (broj događaja/broj bolesnika pod rizikom); A# = Adalimumab (broj događaja/broj bolesnika pod rizikom).

U ispitivanju UV I primijećene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placeba za svaku komponentu neuspjeha liječenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike primijećene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponentne brojčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 424 ispitanika uključena u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja UV I i UV II, 60 ispitanika nije zadovoljavalo kriterije (npr. zbog odstupanja ili zbog komplikacija koje su se razvile kao posljedica dijabetičke retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i stoga nisu bili uključeni u primarnu analizu djelotvornosti. Od preostala 364 bolesnika, 269 ocjenjivih bolesnika (74%) sudjelovalo je u otvorenom liječenju adalimumabom tijekom 78 tjedana. Prema pristupu utemeljenom na opaženim podacima, u 216 (80,3%) bolesnika bolest je bila u mirovanju (bez aktivnih upalnih lezija, stupanj prema broju stanica u prednjoj očnoj komori $\leq 0,5+$, stupanj prema zamućenju staklovine $\leq 0,5+$) uz istodobnu primjenu steroida u dozi od $\leq 7,5$ mg na dan, dok je u njih 178 (66,2%) bolest bila u mirovanju bez primjene steroida. U 78. tjednu BCVA se ili poboljšao ili održao na istoj razini (pogoršanje za < 5 slova) u 88,6% očiju. Podaci koji su dobiveni nakon 78. tjedna uglavnom su bili usklađeni s ovim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon 78. tjedna. Sveukupno,

među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju, njih 18% to je učinilo zbog štetnih događaja, a njih 8% zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvaliteta života

U oba su se klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 određivali ishodi s obzirom na funkcioniranje povezano s vidom koje su prijavljivali bolesnici. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumabu, a srednje vrijednosti razlike bile su statistički značajne za opći vid, bol u oku, vid na blizinu, mentalno zdravlje i ukupan rezultat u ispitivanju UV I te za opći vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Učinci povezani s vidom koji nisu brojčano išli u prilog adalimumabu bili su učinci na vid u boji u ispitivanju UV I, odnosno učinci na vid u boji, periferni vid i vid na blizinu u ispitivanju UV II.

Imunogenost

Tijekom liječenja adalimumabom mogu se razviti protutijela na adalimumab. Stvaranje protutijela na adalimumab povezano je s bržim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba. Nema očite korelacije prisutnosti protutijela na adalimumab s pojavom štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

pJIA-I

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4 do 17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jednu koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i onu koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX skupini ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dva tjedna prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze NSAIL-ova i/ili prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m² adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspodjela bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u Tablici 25.

Tablica 25. Raspodjela bolesnika prema dobi i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja

Dobne skupine	Početni broj bolesnika, n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Bolesnici koji su u 16. tjednu pokazali pedijatrijski odgovor ACR 30 (*American College of Rheumatology 30*) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primati ili 24 mg/m² adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz 32 tjedna ili do razbuktavanja bolesti. Razbuktavanje bolesti definiralo se kao pogoršanje za $\geq 30\%$ od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, prisutnošću ≥ 2 aktivna zgloba i poboljšanjem za

> 30% u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna ili nakon razbuktavanja bolesti bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja.

Tablica 26. Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA

Skupina	MTX		Bez MTX-a	
Faza				
Otvorena uvodna – 16 tjedana				
Pedijatrijski odgovor ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Ishodi za djelotvornost				
Dvostruko slijepa – 32 tjedna	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Razbuktavanje bolesti na kraju razdoblja od 32 tjedna ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Medijan vremena do razbuktavanja bolesti	> 32 tjedna	20 tjedana	> 32 tjedna	14 tjedana

^a Pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 tjedana bili su značajno veći nego u skupini koja je uzimala placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Među bolesnicima koji su imali odgovor u 16. tjednu (n = 144), pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70/90 održali su se i do šest godina u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su uzimali adalimumab tijekom cijeloga ispitivanja. Ukupno je 19 ispitanika, od kojih 11 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 4 do 12 godina i 8 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 13 do 17 godina, liječeno 6 ili više godina.

Ukupni odgovori uglavnom su bili bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela uz kombiniranu terapiju adalimumabom i metotreksatom nego uz monoterapiju adalimumabom. Uzimajući to u obzir, preporučuje se da se adalimumab daje u kombinaciji s metotreksatom, a u monoterapiji samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

pJIA II

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju koje je uključivalo 32 djece (u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i više i tjelesne težine manje od 15 kg) s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim JIA. Bolesnici su primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba, do maksimalne doze od 20 mg, svaki drugi tjedan kao pojedinačnu dozu s.c. injekcijom kroz najmanje 24 tjedna. Tijekom ispitivanja, većina ispitanika je istodobno uzimala metotreksat, a manje njih je prijavilo primjenu kortikosteroida ili NSAIL-a.

U 12. i 24. tjednu, pedijatrijski odgovor ACR30 bio je 93,5%, odnosno 90,0%, što je utvrđeno na temelju zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. tjednu bio je 90,3%/61,3%/38,7%, odnosno 83,3%/73,3%/36,7%. Među onima koji su odgovorili na terapiju (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. tjednu (n = 27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 tjedana u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab kroz ovo razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje je uključivalo 46 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) s umjerenim artritisom povezanim s entezitisom. Bolesnici su bili randomizirani i primali su ili 24 mg/m²

tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg ili placebo svaki drugi tjedan tijekom 12 tjedana. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje tijekom kojeg su bolesnici primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bila je postotna promjena broja aktivnih zglobova zahvaćenih artritisom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi smanjene pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost) od početka ispitivanja do 12. tjedna, koja je postignuta uz srednji postotak smanjenja od -62,6% (medijan postotka promjene -88,9%) u bolesnika u skupini liječenju adalimumabom u usporedbi s -11,6% (medijan postotka promjene -50,0%) u bolesnika u skupini koja je primala placebo. Poboljšanje rezultata za broj aktivnih zglobova zahvaćenih artritisom održalo se tijekom otvorenog razdoblja kroz 156 tjedana ispitivanja za 26 od 31 (84%) bolesnika u skupini liječenju adalimumabom koji su ostali u ispitivanju. Iako nije statistički značajno, većina bolesnika pokazala je kliničko poboljšanje sekundarnih mjera ishoda kao što su broj mjesta zahvaćenih enteozitisom, broj osjetljivih zglobova, broj otečenih zglobova, pedijatrijski odgovor ACR 50 i pedijatrijski odgovor ACR 70.

Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao PGA rezultat od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od $> 20\%$ ili zahvaćenost površine tijela od $> 10\%$ uz vrlo debele lezije ili PASI rezultat od ≥ 20 ili ≥ 10 uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili šaka/stopala) u kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolirana topikalnom terapijom i helioterapijom ili fototerapijom.

Bolesnici su primali adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 40 mg), 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 20 mg) ili metotreksat u dozi od 0,1 - 0,4 mg/kg jednom tjedno (do najviše 25 mg). U 16. tjednu, pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) postigao je veći broj bolesnika randomiziranih za liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg nego onih randomiziranih za primanje doze od 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan ili za liječenje MTX-om.

Tablica 27. Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u 16. tjednu

	MTX^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: bez bolesti/minimalno ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

U bolesnika koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno', liječenje je prekinuto tijekom razdoblja do najviše 36 tjedana te se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stupnja). Bolesnici su zatim ponovno započeli liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom dodatnih 16 tjedana, a stope odgovora primijećene tijekom ponovnog liječenja bile su slične onima prethodno zabilježenima tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja: odgovor PASI 75 postiglo je 78,9% (15 od 19 ispitanika), a PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' njih 52,6% (10 od 19 ispitanika).

U otvorenom razdoblju ispitivanja, odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' održali su se tijekom dodatna 52 tjedna, bez novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

Adolescentni gnojni hidradenitis

Nisu provedena klinička ispitivanja s adalimumabom u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Djelotvornost adalimumaba u liječenju adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom predviđa se na temelju dokazane djelotvornosti i povezanosti izloženosti i odgovora u

odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom kao i vjerojatnosti da su tijekom bolesti, patofiziologija i učinci lijeka u suštini slični kao u odraslih osoba pri istim razinama izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji s gnojnim hidradenitisom temelji se na sigurnosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (vidjeti dio 5.2).

Crohnova bolest u djece

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju induksijske terapije i terapije održavanja dozama ovisnim o tjelesnoj težini (< 40 kg ili ≥ 40 kg) u 192 pedijatrijska ispitanika u dobi između (i uključujući) 6 i 17 godina s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću (engl. *Crohn's disease*, CD), definiranom rezultatom prema Indeksu aktivnosti Crohnove bolesti u djece (engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Bolesnici su bili pogodni za ispitivanje ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Sudjelovati su mogli i bolesnici koji su izgubili odgovor na prethodno liječenje infliksimabom ili koji ga nisu podnosili.

Svi ispitanici su primali otvorenu induksijsku terapiju u dozi određenoj prema njihovoj početnoj tjelesnoj težini: 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu za ispitanike tjelesne težine ≥ 40 kg, odnosno 80 mg i 40 mg za ispitanike tjelesne težine < 40 kg.

U četvrtom tjednu su ispitanici randomizirani u omjeru 1:1 na temelju njihove tjelesne težine u tom trenutku za liječenje niskom dozom ili standardnom dozom održavanja, kako je prikazano u Tablici 28.

Tablica 28. Režim održavanja

Tjelesna težina bolesnika	Niska doza	Standardna doza
< 40 kg	10 mg svaki drugi tjedan	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	20 mg svaki drugi tjedan	40 mg svaki drugi tjedan

Rezultati djelotvornosti

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je klinička remisija u 26. tjednu, definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10.

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definirano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u Tablici 29. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 30.

Tablica 29. Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece – PCDAI klinička remisija i odgovor

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 93	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 95	P vrijednost*
26. tjedan			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
52. tjedan			
Klinička remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klinički odgovor	41,9%	28,4%	0,038

* p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom

Tablica 30. Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece – prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan	P vrijednost¹
Prekinuta primjena kortikosteroida	N = 33	N = 38	
26. tjedan	84,8%	65,8%	0,066
52. tjedan	69,7%	60,5%	0,420
Prekinuta primjena imunomodulatora²	N = 60	N = 57	
52. tjedan	30,0%	29,8%	0,983
Remisija fistula³	N = 15	N = 21	
26. tjedan	46,7%	38,1%	0,608
52. tjedan	40,0%	23,8%	0,303

¹ p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom

² Imunosupresivna terapija mogla se obustaviti samo u 26. tjednu ili kasnije, prema slobodnoj procjeni ispitivača ako je ispitanik ispunio kriterij kliničkog odgovora

³ definirano kao zatvaranje svih fistula iz kojih se na početku cijedio sadržaj, održano kroz barem 2 uzastopna posjeta nakon početka liječenja

U obje skupine su zabilježena statistički značajna povećanja (poboljšanja) indeksa tjelesne mase i brzine rasta u 26. i 52. tjednu u odnosu na početne vrijednosti.

Također su u obje skupine u odnosu na početne vrijednosti zabilježena statistički i klinički značajna poboljšanja parametara kvalitete života (uključujući IMPACT III).

Stotinu bolesnika (n = 100) iz ispitivanja pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću (engl. *Paediatric CD Study*) nastavilo je sudjelovanje u otvorenom dugotrajnom produžetku ispitivanja. Nakon 5 godina terapije adalimumabom, 74,0% (37/50) od 50 bolesnika koji su ostali u ispitivanju i dalje je bilo u kliničkoj remisiji dok je 92,0% (46/50) bolesnika i dalje imalo klinički odgovor prema PCDAI rezultatu.

Ulcerozni kolitis u djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u 93 pedijatrijska bolesnika u dobi od 5 do 17 godina s umjerenim do teškim oblikom ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3 boda, potvrđen centralno očitanim rezultatima endoskopije) koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor ili nisu podnosili konvencionalnu terapiju. Oko 16% bolesnika u ispitivanju nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a. Bolesnicima koji su primali kortikosteroide pri uključivanju bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida nakon 4. tjedna.

U indukcijskom razdoblju ispitivanja 77 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 3:2 za primanje dvostruko slijepog liječenja adalimumabom u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ili u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu te placeba u 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu. Obje su skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu. Nakon izmjene i dopune plana ispitivanja, preostalih 16 bolesnika koji su se uključili u indukcijsko razdoblje primilo je otvoreno liječenje adalimumabom u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu.

U 8. tjednu 62 bolesnika koja su pokazala klinički odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu (engl. *Partial Mayo Score*, PMS; definiran kao smanjenje PMS-a ≥ 2 boda i $\geq 30\%$ u odnosu na početne vrijednosti) ravnomjerno su randomizirana za primanje dvostruko slijepog liječenja održavanja adalimumabom u dozi od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan ili doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan. Prije izmjene i dopune plana ispitivanja 12 dodatnih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor prema PMS-u randomizirano je za primanje placeba, no nije uključeno u potvrdnu analizu djelotvornosti.

Razbuktavanje bolesti definirano je kao povećanje PMS-a od barem 3 boda (za bolesnike s PMS-om od 0 do 2 u 8. tjednu), barem 2 boda (za bolesnike s PMS-om od 3 do 4 u 8. tjednu) ili barem 1 bod (za bolesnike s PMS-om od 5 do 6 u 8. tjednu).

Bolesnici koji su ispunili kriterije za razbuktavanje bolesti u 12. tjednu ili kasnije, randomizirani su za primanje ponovne induksijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) ili doze od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) i nakon toga su nastavili primati svoje doze prema režimu održavanja.

Rezultati djelotvornosti

Koprimaryne mjere ishoda ispitivanja bile su klinička remisija prema PMS-u (definirana kao PMS ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 8. tjednu i klinička remisija prema ukupnom Mayo rezultatu (engl. *Full Mayo Score*, FMS) (definirana kao rezultat Mayo ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 52. tjednu u bolesnika koji su postigli klinički odgovor prema PMS-u u 8. tjednu.

Stope kliničke remisije prema PMS-u u 8. tjednu za pojedine dvostruko slijepe induksijske skupine bolesnika koje su primale adalimumab prikazane su u Tablici 31.

Tablica 31. Klinička remisija prema PMS-u u 8. tjednu

	Adalimumab^a Maksimalno 160 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu N = 47
Klinička remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) 2. tjednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^c Ne uključujući otvorenu induksijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu Napomena 1: obje su induksijske skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu Napomena 2: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. tjednu smatralo se da nisu ispunili mjeru ishoda		

U 52. tjednu klinička remisija prema FMS-u u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinički odgovor prema FMS-u (definiran kao smanjenje rezultata Mayo ≥ 3 boda i $\geq 30\%$ u odnosu na početne vrijednosti) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, cijeljenje sluznice prema FMS-u (definirano kao Mayo endoskopski rezultat ≤ 1) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinička remisija prema FMS-u u bolesnika u remisiji u 8. tjednu i udio ispitanika s remisijom bez kortikosteroida prema FMS-u u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu procijenjeni su za bolesnike koji su primali adalimumab u dvostruko slijepim dozama održavanja od maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan (0,6 mg/kg) i 40 mg svaki tjedan (0,6 mg/kg) (Tablica 32).

Tablica 32. Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu

	Adalimumab^a Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31	Adalimumab^b Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31
Klinička remisija u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinički odgovor u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Cijeljenje sluznice u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinička remisija u bolesnika u remisiji prema PMS-u u 8. tjednu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisija bez kortikosteroida u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan ^c U bolesnika koji su na početku ispitivanja primali istodobnu terapiju kortikosteroidima Napomena: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 52. tjednu ili koji su randomizirani za ponovno induksijsko liječenje ili liječenje održavanja smatralo se da nemaju odgovora za mjere ishoda u 52. tjednu		

Dodatne istraživačke mjere ishoda djelotvornosti uključivale su klinički odgovor prema indeksu aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (definiran kao smanjenje rezultata PUCAI $\geq$ 20 bodova u odnosu na početne vrijednosti) i kliničku remisiju prema PUCAI-u (definirana kao PUCAI < 10) u 8. i 52. tjednu (Tablica 33).

Tablica 33. Rezultati istraživačkih mjera ishoda prema PUCAI-u

	8. tjedan	
	Adalimumab^a Maksimalno 160 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30	Adalimumab^{b,c} Maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu N = 47
Klinička remisija prema PUCAI-u	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinički odgovor prema PUCAI-u	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)

	52. tjedan	
	Adalimumab^d Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31	Adalimumab^e Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31
Klinička remisija prema PUCAI-u u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinički odgovor prema PUCAI-u u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^c Ne uključujući otvorenu induksijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan Napomena 1: obje su induksijske skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu Napomena 2: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. tjednu smatralo se da nisu ispunili mjere ishoda Napomena 3: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 52. tjednu ili koji su randomizirani za ponovno induksijsko liječenje ili liječenje održavanja smatralo se da nemaju odgovora za mjere ishoda u 52. tjednu		

Među bolesnicima koji su liječeni adalimumabom i koji su primili ponovno induksijsko liječenje tijekom razdoblja održavanja, 2/6 (33%) postiglo je klinički odgovor prema PMS-u u 52. tjednu.

Kvaliteta života

U skupinama liječenim adalimumabom zabilježena su klinički značajna poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti u rezultatima IMPACT III upitnika i u rezultatima upitnika o radnoj učinkovitosti i smetnjama u radu (engl. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) kojeg su popunjavali njevodatelji.

Klinički značajno povećanje (poboljšanje) brzine rasta u odnosu na početne vrijednosti primijećeno je za skupine liječene adalimumabom, a klinički značajno povećanje (poboljšanje) indeksa tjelesne mase u odnosu na početne vrijednosti zabilježeno je u ispitanika koji su primali visoku dozu održavanja od maksimalno 40 mg (0,6 mg/kg) svaki tjedan.

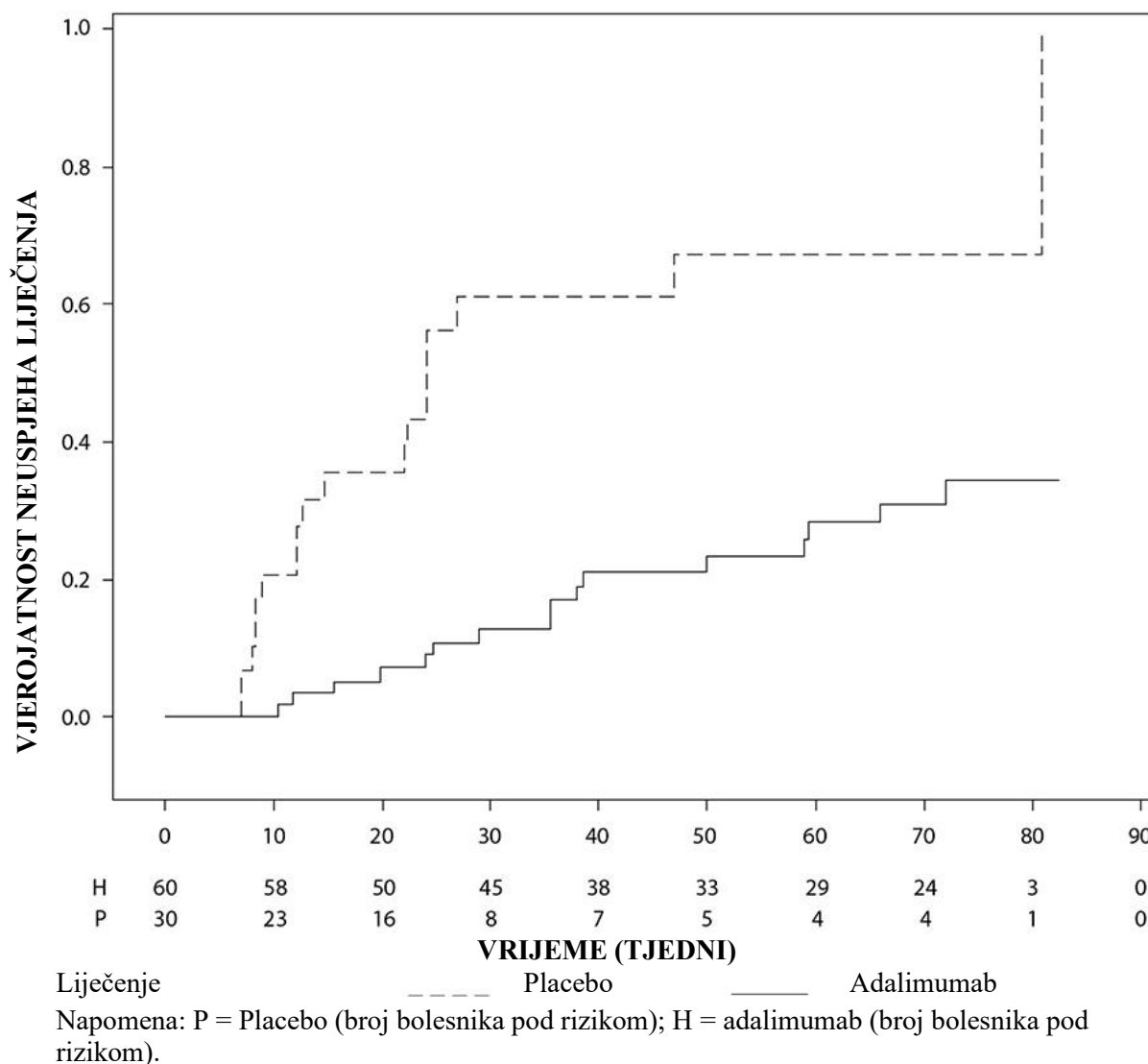
Uveitis u djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriori uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana liječenja metotreksatom. Bolesnici su primali ili placebo ili 20 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine < 30 kg) odnosno 40 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine ≥ 30 kg) svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Kriteriji koji su određivali neuspjeh liječenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja upale oka, djelomično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih popratnih očnih bolesti ili pogoršanje popratnih očnih bolesti, nedopuštena istodobna primjena drugih lijekova te prekid liječenja na dulje razdoblje.

Adalimumab je značajno odgodio vrijeme do neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 3, $P < 0,0001$ iz log-rang testa). Medijan vremena do neuspjeha liječenja iznosio je 24,1 tjedan u ispitanika koji su primali placebo, dok se u ispitanika liječenih adalimumabom medijan vremena do neuspjeha liječenja nije mogao procijeniti jer je do neuspjeha liječenja došlo u manje od polovice tih ispitanika. Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspjeha liječenja za 75% u odnosu na placebo, što pokazuje omjer hazarda ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Slika 3. Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanju liječenja uveitisa u djece



5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 40 mg, adalimumab se sporo apsorbira i raspodjeljuje, a vršne koncentracije u serumu postižu se približno 5 dana nakon primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba procijenjena nakon primjene jednokratne supkutane doze od 40 mg bila je 64% u tri ispitivanja provedena s referentnim lijekom. Nakon pojedinačnih intravenskih doza koje su se kretale od 0,25 do 10 mg/kg, koncentracije su bile proporcionalne dozi. Nakon primjene doza od 0,5 mg/kg (~40 mg) klirens je bio u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V_{ss}) je iznosio od 5 do 6 litara. Srednji poluvijek u terminalnoj fazi iznosi približno dva tjedna. Koncentracije

adalimumaba u sinovijalnoj tekućini nekolicine bolesnika s reumatoidnim artritisom iznosile su 31-96% koncentracija u serumu.

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom srednje vrijednosti najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže bile su približno 5 µg/ml (bez istodobne primjene metotreksata), odnosno 8 do 9 µg/ml (uz metotreksat). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se uglavnom razmjerno dozi nakon supkutane primjene 20, 40 i 80 mg svaka dva tjedna, odnosno svakog tjedna.

Nakon primjene 24 mg/m² (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliarтикуларним juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) u dobi od 4 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene od 20. do 48. tjedna) bila je $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

U bolesnika s poliarтикуларним JIA u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i starijih i tjelesne težine manje od 15 kg, nakon primjene 24 mg/m² adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m² (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene u 24. tjednu) bila je $8,8 \pm 6,6$ µg/ml za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i $11,8 \pm 4,3$ µg/ml uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon supkutane primjene adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan u odraslih bolesnika s ne-radiografskim aksijalnim spondiloartritisom, srednja vrijednost ($\pm$ SD) ravnotežne koncentracije u 68. tjednu bila je $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

U odraslih bolesnika sa psorijazom, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bila je 5 µg/ml tijekom primjene monoterapije dozom adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan.

Nakon supkutano primijenjene doze od 0,8 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom, srednja vrijednost $\pm$ SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV).

Nakon primjene adalimumaba u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu u odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom, najniže koncentracije adalimumaba u serumu u 2. i 4. tjednu iznosile su približno 7 do 8 µg/ml. Kada se adalimumab primjenjivao u dozi od 40 mg svaki tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od 12. do 36. tjedna iznosila je približno 8 do 10 µg/ml.

Izloženost adalimumabu u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama u drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza u djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest u djece i artritis povezan s entezitisom). Preporučeni režim doziranja za adolescente s gnojnim hidradenitisom je 40 mg svaki drugi tjedan. Budući da veličina tijela može utjecati na izloženost adalimumabu, adolescenti s većom tjelesnom težinom u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od primjene preporučene doze za odrasle od 40 mg svaki tjedan.

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, nakon udarne doze od 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 40 mg u drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 5,5 µg/ml, odnosno 12 µg/ml ako je udarna doza bila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji

primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, prosječna najniža koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 7 µg/ml.

U pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću, otvorena induksijska doza adalimumaba bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nultom, odnosno drugom tjednu, ovisno o graničnoj vrijednosti za tjelesnu težinu od 40 kg. U četvrtom su tjednu bolesnici na temelju tjelesne težine randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je dobivala standardnu dozu (40/20 mg svaki drugi tjedan) ili nisku dozu (20/10 mg svaki drugi tjedan) kao terapiju održavanja. Srednje vrijednosti ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu bile su $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u bolesnika tjelesne težine $\geq$ 40 kg (160/80 mg) i $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u bolesnika tjelesne težine $<$ 40 kg (80/40 mg).

U bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su $9,5 \pm 5,6$ µg/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i $3,5 \pm 2,2$ µg/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa svaka dva tjedna na svaki tjedan, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, tjedno) i $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, tjedno).

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s ulceroznim kolitisom, nakon udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 12 µg/ml. U bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 8 µg/ml.

Nakon supkutane primjene doze određene na temelju tjelesne težine od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je $5,01 \pm 3,28$ µg/ml u 52. tjednu. Za bolesnike koji su primali 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan, srednja vrijednost ($\pm$ SD) najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je $15,7 \pm 5,60$ µg/ml u 52. tjednu.

U odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu i zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 – 10 µg/ml.

Izloženost adalimumabu u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama u drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza u djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest u djece i artritis povezan s entezitisom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primjene udarne doze u djece u dobi od $<$ 6 godina. Predviđene razine izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Populacijskim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je usporediva izloženost adalimumabu i djelotvornost adalimumaba u bolesnika liječenih s 80 mg svaki drugi tjedan i u onih liječenih s 40 mg svaki tjedan (uključujući odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom, gnojnim hidradenitisom, ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću ili psorijazom, bolesnike s adolescentnim gnojnim hidradenitisom, i pedijatrijske bolesnike $\geq$ 40 kg s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje u pedijatrijskoj populaciji

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), utvrđena je veza između plazmatskih koncentracija i odgovora PedACR 50. Prividna plazmatska koncentracija adalimumaba uz koju se postiže polovica maksimalne vjerojatnosti za odgovor PedACR 50 (EC50) bila je 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno'. S povećanjem koncentracija adalimumaba povećavale su se i stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata 'bez bolesti' ili 'minimalno', u oba slučaja uz sličan prividan EC50 od približno 4,5 µg/ml (95% CI: 0,4-47,6 odnosno 1,9-10,5).

Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti provedena na makaki majmunima s dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9-17 majmuna u skupini) nisu pokazala znakove oštećenja fetusa uslijed primjene adalimumaba. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala ni standardna procjena toksičnosti za plodnost i postnatalne toksičnosti adalimumaba zbog nepostojanja odgovarajućih modela za protutijelo s ograničenom križnom reaktivnošću s TNF-om glodavaca, odnosno stvaranjem neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ledena acetatna kiselina
Saharoza
Polisorbat 80
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25 °C u trajanju do 14 dana. Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu se mora zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 14 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,4 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I), s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom od nehrđajućeg čelika sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranje od 1 napunjene štrcaljke.

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,8 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I), s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom od nehrđajućeg čelika sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranje od 1, 2, 4 ili višestruko pakiranje od 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

0,8 ml otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici za upotrebu bolesnika koja sadrži napunjenu štrcaljku (staklo tipa I). Brizgalica je jednokratna, ručna, mehanička naprava za injiciranje. Pokrov igle napunjene brizgalice napravljen je od sintetičke gume.

Pakiranje od 1, 2, 4 ili višestruko pakiranje od 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih brizgalica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/16/1164/001 – pakiranje s jednom štrcaljkom

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/16/1164/002 – pakiranje s jednom štrcaljkom
EU/1/16/1164/003 – pakiranje s dvije štrcaljke
EU/1/16/1164/004 – pakiranje s četiri štrcaljke
EU/1/16/1164/005 – višestruko pakiranje sa 6 (3x2) štrcaljki

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/16/1164/006 – pakiranje s jednom brizgalicom

EU/1/16/1164/007 – pakiranje s dvije brizgalice

EU/1/16/1164/008 – pakiranje s četiri brizgalice

EU/1/16/1164/009 – višestruko pakiranje sa 6 (3x2) brizgalica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. prosinca 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg adalimumaba u 0,2 ml otopine (100 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine (100 mg/ml).

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 80 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine (100 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna jednodozna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine (100 mg/ml).

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna jednodozna napunjena brizgalica sadrži 80 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine (100 mg/ml).

Adalimumab je rekombinantno ljudsko monoklonsko protutijelo, koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici (SureClick)

Bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, AMGEVITA je indicirana za:

- liječenje umjereno teškog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u aktivnoj fazi u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD), uključujući metotreksat, nije postignut zadovoljavajući odgovor.

- liječenje teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni metotreksatom.

AMGEVITA se može davati i kao monoterapija ako bolesnik ne podnosi metotreksat ili kada kontinuirana primjena metotreksata nije prikladna.

AMGEVITA smanjuje brzinu progresije oštećenja zglobova mjerene radiološki i poboljšava fizičku funkciju kada se uzima u kombinaciji s metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

AMGEVITA je, u kombinaciji s metotreksatom, indicirana za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih u kojih prethodnim liječenjem jednim ili više antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. AMGEVITA se može davati kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan (za djelotvornost monoterapije vidjeti dio 5.1). Adalimumab nije ispitan u bolesnika mlađih od 2 godine.

Artritis povezan s entezitisom

AMGEVITA je indicirana za liječenje aktivnog artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

AMGEVITA je indicirana za liječenje teškog oblika aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih osoba u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

AMGEVITA je indicirana za liječenje teškog oblika aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a kod odraslih, ali s objektivnim znakovima upale u obliku povišenog C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili nalaza magnetne rezonance (MR), u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) ili koji ih ne podnose.

Psorijatični artritis

AMGEVITA je indicirana za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. AMGEVITA smanjuje brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova mjerene radiološki u bolesnika s poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1) te poboljšava funkciju zglobova.

Psorijaza

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsko liječenje.

Plak psorijaza u djece

AMGEVITA je indicirana za liječenje teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) u odraslih i adolescenata od 12 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemsko liječenje gnojnog hidradenitisa (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Crohnova bolest

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika u kojih unatoč prethodnom potpunom i odgovarajućem tijeku liječenja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima nije postignut odgovor ili kod bolesnika koji ih ne podnose ili im je takva terapija kontraindicirana.

Crohnova bolest u djece

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući primarnu nutritivnu terapiju i liječenje kortikosteroidom i/ili imunomodulatorom ili u onih koji ne podnose ili u kojih su takve vrste terapija kontraindicirane.

Ulcerozni kolitis

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis u djece

AMGEVITA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući liječenje kortikosteroidima i/ili 6-merkaptopurinom (6-MP) ili azatioprinom (AZA), ili u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Uveitis

AMGEVITA je indicirana za liječenje neinfektivnog intermedijarnog, posteriornog i panuveitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide, kojima je potrebna poštena primjena kortikosteroida ili u kojih liječenje kortikosteroidima nije prikladno.

Uveitis u djece

AMGEVITA je indicirana za liječenje kroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa u djece u dobi od 2 godine i starije u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, koji ne podnose konvencionalno liječenje ili u kojih konvencionalno liječenje nije prikladno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom AMGEVITA moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je AMGEVITA indicirana. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom AMGEVITA

(vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji se liječe lijekom AMGEVITA treba dati posebnu Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici ubrizgavanja injekcija, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka AMGEVITA ako njihov liječnik procijeni da je to moguće provesti, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tijekom liječenja lijekom AMGEVITA potrebno je prilagoditi ostalu istodobno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulirajuće lijekove).

Doziranje

Reumatoidni artritis

U odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom preporučena doza adalimumaba iznosi 40 mg, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom. Za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA treba nastaviti primjenu metotreksata.

Za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA može se nastaviti s davanjem glukokortikoida, salicilata, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili analgetika. Za informacije o istodobnoj primjeni s antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a nisu metotreksat, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

U slučaju monoterapije, u nekih bolesnika u kojih je došlo do slabljenja odgovora na liječenje lijekom AMGEVITA 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati dozu adalimumaba na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci za adalimumab pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, valja razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Prekid terapije

Možda će biti potrebno prekinuti terapiju, primjerice prije kirurškog zahvata ili u slučaju ozbiljne infekcije.

Dostupni podaci upućuju na to da je ponovno uvođenje adalimumaba nakon prekida od 70 dana ili duže rezultiralo jednako jakim kliničkim odgovorom i sličnim sigurnosnim profilom kao i primjena prije prekida terapije.

Ankilozantni spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a te psorijatični artritis

U bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritisom preporučena doza adalimumaba iznosi 40 mg, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, valja razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Psorijaza

U odraslih bolesnika preporučena početna doza lijeka AMGEVITA je 80 mg supkutano, nakon čega slijedi 40 mg supkutano svaka dva tjedna, počevši jedan tjedan nakon početne doze.

U slučaju da ni nakon 16 tjedana nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

U bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek AMGEVITA 40 mg svaki drugi tjedan nakon 16 tjedana, možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Potrebno je vrlo pažljivo procijeniti koristi i rizike kontinuiranog liječenja lijekom u dozi 40 mg jednom tjedno ili 80 mg svaki drugi tjedan u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doze (vidjeti dio 5.1). Ako se s povećanjem doze 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doza se potom može smanjiti na 40 mg svaka dva tjedna.

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Preporučeni režim doziranja lijeka AMGEVITA za odrasle bolesnike s gnojnim hidradenitisom je početna doza od 160 mg prvoga dana (primijenjena u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedne injekcije od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje slijedi doza od 80 mg dva tjedna kasnije, 15. dana. Dva tjedna kasnije (29. dan) liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tijekom liječenja lijekom AMGEVITA. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom AMGEVITA svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

U slučaju da ni nakon 12 tjedana nema poboljšanja, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Ako liječenje treba privremeno prekinuti, AMGEVITA se kasnije može ponovno uvesti u dozi od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je periodički ocjenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Crohnova bolest

Preporučena induksijska doza lijeka AMGEVITA u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću je 80 mg u nultom tjednu, praćena dozom od 40 mg u drugom tjednu. U slučaju da postoji potreba za bržim odgovorom na terapiju, terapija se može započeti dozom od 160 mg u nultom tjednu (primijenjenom kao dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan kroz dva uzastopna dana), a zatim 80 mg u drugom tjednu, uz napomenu da je rizik od razvoja nuspojava veći prilikom indukcije.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Alternativno, ako je bolesnik prestao uzimati lijek AMGEVITA, a znakovi i simptomi bolesti su se opet pojavili, AMGEVITA se može ponovno primijeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primjeni lijeka AMGEVITA kad je prekid terapije trajao duže od 8 tjedana.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom AMGEVITA 40 mg svaki drugi tjedan, možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka AMGEVITA svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Nekim bolesnicima koji ne odgovore na terapiju do 4. tjedna mogao bi koristiti nastavak terapije održavanja do 12. tjedna. U slučaju da niti u tom vremenskom razdoblju nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Ulcerozni kolitis

Preporučena indukcijska doza lijeka AMGEVITA u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u nultom tjednu (primijenjena kao dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu. Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom AMGEVITA 40 mg svaki drugi tjedan, možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka AMGEVITA svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 2-8 tjedana liječenja. U bolesnika u kojih u ovom razdoblju ne bude odgovora, liječenje lijekom AMGEVITA ne treba nastaviti.

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Uveitis

Preporučena doza lijeka AMGEVITA u odraslih bolesnika s uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon koje slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Iskustvo sa započinjanjem liječenja samo adalimumabom je ograničeno. Liječenje lijekom AMGEVITA može se započeti u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulacijskim lijekovima. Doza istodobno primijenjenih kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkom praksom, počevši dva tjedna nakon započinjanja liječenja lijekom AMGEVITA.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u toj populaciji bolesnika te se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 godine

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 godine i starije određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 1). AMGEVITA se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 1. Doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
10 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Dostupni klinički podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene lijeka adalimumab u bolesnika mlađih od 2 godine u ovoj indikaciji.

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Artritis povezan s entezitisom

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 godina i starije određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 2). AMGEVITA se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 2. Doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom mlađih od 6 godina.

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis

Nema relevantne primjene adalimumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikacije ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa.

Plak psorijaza u djece

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s plak psorijazom od 4 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 3). AMGEVITA se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 3. Doza lijeka AMGEVITA za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze
≥ 30 kg	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 16 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

Ako je indicirano ponovno liječenje lijekom AMGEVITA, potrebno je pridržavati se gore navedenih smjernica za doziranje i trajanje liječenja.

Sigurnost adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocjenjivala se tijekom srednjeg razdoblja od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Adolescentni gnojni hidradenitis (u dobi od 12 i više godina, tjelesne težine najmanje 30 kg)

Nisu provedena klinička ispitivanja s adalimumabom u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Doziranje lijeka AMGEVITA u tih bolesnika utvrđeno je na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 80 mg u nultom tjednu, nakon koje se primjenjuje doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od prvog tjedna, supkutanom injekcijom.

U adolescentnih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek AMGEVITA u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, može se razmotriti povećanje doze na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tijekom liječenja lijekom AMGEVITA. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom AMGEVITA svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

U slučaju da ni nakon 12 tjedana nema poboljšanja, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Ako liječenje treba privremeno prekinuti, AMGEVITA se kasnije po potrebi može ponovno uvesti.

Potrebno je periodički ocjenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti podatke za odrasle u dijelu 5.1).

Nema relevantne primjene lijeka AMGEVITA u djece mlađe od 12 godina za ovu indikaciju.

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Crohnova bolest u djece

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 4). AMGEVITA se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 4. Doza lijeka AMGEVITA za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna
< 40 kg	40 mg u nultom tjednu i 20 mg u drugom tjednu U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza: 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza: 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu	40 mg svaki drugi tjedan

Bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja doze:

- < 40 kg: 20 mg svaki tjedan
- ≥ 40 kg: 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan

U slučaju da nema odgovora na liječenje do 12. tjedna, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Ulcerozni kolitis u djece

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za bolesnike s ulceroznim kolitisom u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 5). AMGEVITA se primjenjuje supkutanim injekcijom.

Tablica 5. Doza lijeka AMGEVITA za pedijatrijske bolesnike s ulceroznim kolitisom

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna*
< 40 kg	80 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku jedne injekcije od 80 mg u jednom danu) i 40 mg u drugom tjednu (primijenjeno kao jedna injekcija od 40 mg)	40 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	160 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedne injekcije od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i 80 mg drugom tjednu (primijenjeno u obliku jedne injekcije od 80 mg u jednom danu)	80 mg svaki drugi tjedan

* Pedijatrijski bolesnici koji navršu 18 godina dok uzimaju lijek AMGEVITA trebali bi nastaviti primati propisanu dozu održavanja.

Ako bolesnik ne pokazuje znakove terapijskog odgovora unutar 8 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pažljivo razmotriti.

Nema relevantne primjene lijeka AMGEVITA u djece mlađe od 6 godina za ovu indikaciju.

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Uveitis u djece

Preporučena doza lijeka AMGEVITA za pedijatrijske bolesnike s uveitisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 6). AMGEVITA se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Kod uveitisa u djece, nema iskustva s liječenjem lijekom AMGEVITA bez istodobnog liječenja metotreksatom.

Tablica 6. Doza lijeka AMGEVITA za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
< 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom

Kad se uvodi liječenje lijekom AMGEVITA može se primijeniti udarna doza od 40 mg za bolesnike tjelesne težine < 30 kg ili 80 mg za bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg tjedan dana prije početka terapije održavanja. Nisu dostupni klinički podaci o primjeni udarne doze lijeka AMGEVITA u djece u dobi od < 6 godina (vidjeti dio 5.2).

Nema relevantne primjene lijeka AMGEVITA u djece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Lijek AMGEVITA može biti dostupan u različitim jačinama i/ili načinima primjene ovisno o pojedinačnim potrebama terapije.

Način primjene

AMGEVITA se primjenjuje supkutanom injekcijom. Cjelovite upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije, poput sepse, i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA razred III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno navesti u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Infekcije

Za vrijeme terapije antagonistima TNF-a bolesnici su podložniji ozbiljnim infekcijama. Oštećena funkcija pluća može povisiti rizik od nastanka infekcija. Bolesnike se stoga mora pomno pratiti prije, za vrijeme i nakon završetka liječenja lijekom AMGEVITA zbog moguće pojave infekcija, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija adalimumaba može trajati i do četiri mjeseca, praćenje je potrebno nastaviti za vrijeme cijelog tog razdoblja.

Liječenje lijekom AMGEVITA ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. U bolesnika koji su bili izloženi tuberkulozi ili bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i koristi liječenja lijekom AMGEVITA (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka AMGEVITA mora se obustaviti ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te je potrebno započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici trebaju oprezno razmotriti liječenje lijekom AMGEVITA u bolesnika s ponavljajućim infekcijama u anamnezi ili podležućim stanjima koja pogoduju razvoju infekcija u bolesnika, uključujući istodobnu primjenu imunosupresivnih lijekova.

Ozbiljne infekcije

U bolesnika koji su primali adalimumab zabilježene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, uzrokovane bakterijama, mikobakterijama, invazivnim gljivicama, parazitima, virusima, ili druge oportunističke infekcije poput listerioze, legioneloze i pneumocistisa.

Ostale ozbiljne infekcije primijećene u kliničkim ispitivanjima uključuju pneumoniju, pijelonefritis, septički artritis i septikemiju. Prijavljene su hospitalizacije ili smrtni ishodi povezani s infekcijama.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, uključujući reaktivaciju i razvoj tuberkuloze. Prijave su obuhvaćale slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Prije početka liječenja lijekom AMGEVITA sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog i neaktivnog („latentnog”) oblika tuberkuloze. Te pretrage moraju obuhvaćati detaljnu ocjenu bolesnikove anamneze s obzirom na tuberkulozu ili eventualne ranije izloženosti osobama s aktivnom tuberkulozom te prijašnje i/ili sadašnje liječenje imunosupresivnim lijekovima. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće probirne testove (tj. tuberkulinski kožni test i rendgen pluća, uz pridržavanje lokalnih preporuka). Preporučuje se provođenje i rezultate tih pretraga upisati u Karticu s podsjetnikom za bolesnika. Pritom liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da tuberkulinski kožni test može dati lažno negativne rezultate, pogotovo u teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom AMGEVITA (vidjeti dio 4.3).

U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja.

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, potrebno je konzultirati liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze.

Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, prije početka liječenja lijekom AMGEVITA mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom AMGEVITA u bolesnika s nekoliko faktora rizika ili sa značajnim faktorima rizika od tuberkuloze unatoč negativnom nalazu na tuberkulozu i u bolesnika s latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi u kojih se ne može utvrditi adekvatan tijek liječenja.

Unatoč profilaksi tuberkuloze, zabilježeni su slučajevi reaktivacije tuberkuloze u bolesnika liječenih adalimumabom. U nekih bolesnika koji su bili uspješno liječeni zbog aktivne tuberkuloze, za vrijeme liječenja adalimumabom ponovno se razvila tuberkuloza.

Bolesnike se mora upozoriti da se obrate liječniku ako se za vrijeme ili nakon liječenja lijekom AMGEVITA pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Druge oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju adalimumab zabilježene su oportunističke infekcije, uključujući invazivne gljivične infekcije. Ove infekcije nisu uvijek bile prepoznate u bolesnika koji su primali antagoniste TNF-a, što je rezultiralo kašnjenjem s primjerenim liječenjem i ponekad dovelo do smrtnog ishoda.

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi kao što su vrućica, malaksalost, gubitak težine, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka AMGEVITA. U ovih bolesnika dijagnozu i primjenu empirijske antifungalne terapije potrebno je provesti uz savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva u liječenju bolesnika s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su uzimali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab, i koji su bili kronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Bolesnike je potrebno prije početka terapije lijekom AMGEVITA testirati na HBV infekciju. U bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka AMGEVITA mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom cijelog trajanja terapije te nekoliko mjeseci nakon njezina prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a u bolesnika koji su nositelji HBV-a. U bolesnika u kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora se prekinuti terapija lijekom AMGEVITA i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporne mjere.

Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom AMGEVITA u bolesnika s otprije postojećim ili nedavno nastalim demijelinizirajućim poremećajima središnjeg ili perifernog živčanog sustava; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom AMGEVITA. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava. U bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provesti neurološku procjenu prije početka liječenja lijekom AMGEVITA i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Alergijske reakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja rijetko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane s primjenom adalimumaba. Manje često su u kliničkim ispitivanjima zabilježene alergijske reakcije povezane s adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka AMGEVITA treba odmah obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju.

Imunosupresija

U ispitivanju 64 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječena adalimumabom nije zabilježeno smanjenje odgođene preosjetljivosti, sniženje razina imunoglobulina niti promjene broja efektorskih T i B stanica, NK stanica, monocita/makrofaga i neutrofila.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontroliranim dijelovima adalimumab kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući i limfome, u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a nego u kontrolnoj skupini. Međutim, učestalost je bila rijetka. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Procjenu rizika otežava i inače povećani rizik od razvoja limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, izrazito aktivnom upalnom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba (u dobi do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a (početak terapije u 18. godini života ili ranije), uključujući adalimumab. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti u djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma nakon stavljanja lijeka u promet. Ovaj rijedak oblik T-staničnog limfoma ima izrazito agresivan tijek i uglavnom je smrtonosan. Neki od tih hepatospleničnih T-staničnih limfoma povezanih s primjenom adalimumaba javili su se u mlađim odraslih bolesnika koji su istodobno bili liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom zbog upalne bolesti crijeva. Potrebno je pažljivo razmotriti mogući rizik kod primjene kombinacije azatioprina ili 6-merkaptopurina i lijeka AMGEVITA. Rizik od pojave hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih lijekom AMGEVITA ne može se isključiti (vidjeti dio 4.8).

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili u bolesnika koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Zbog toga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom AMGEVITA u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sve bolesnike, a posebno one koji u anamnezi imaju dugotrajno korištenje imunosupresivne terapije ili bolesnike s psorijazom i PUVA liječenjem u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA pregledavati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih stanica su također prijavljeni u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (vidjeti dio 4.8).

U eksploracijskom kliničkom ispitivanju primjene drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljen je veći broj zloćudnih bolesti, uglavnom na plućima ili glavi i vratu, u bolesnika liječenih infliksimabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi bolesnici bili su teški pušači. Zbog toga je potreban oprez kod primjene antagonista TNF-a u bolesnika s KOPB-om, kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti zbog teškog pušenja.

Prema trenutnim podacima nije poznato utječe li liječenje adalimumabom na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva. Sve bolesnike s ulceroznim kolitisom u kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili bolesnike koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolirati zbog mogućeg razvoja displazije u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti. Ti bi pregledi trebali uključivati kolonoskopiju i biopsije u skladu s lokalnim preporukama.

Hematološke reakcije

U rijetkim je slučajevima za vrijeme liječenja antagonistima TNF-a zabilježena pojava pancitopenije, uključujući i aplastičnu anemiju. U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su štetni događaji u hematološkom sustavu, uključujući medicinski značajne citopenije (npr. trombocitopenija, leukopenija). Bolesnike treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako se za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, stvaranje (nastanak) modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisлити o prekidu liječenja lijekom AMGEVITA u takvih bolesnika.

Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe zamijećeno je u ispitivanju 226 odraslih ispitanika s reumatoidnim artritisom koji su primali adalimumab ili placebo. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika liječenih adalimumabom.

Preporučuje se da se pedijatrijske bolesnike, ako je moguće, cijepi u skladu sa svim važećim smjernicama za cijepljenje prije započinjanja liječenja lijekom AMGEVITA.

Bolesnici koji primaju lijek AMGEVITA mogu istodobno primiti cjepiva, ali ne živa cjepiva. Djeci koja su u maternici bila izložena lijeku AMGEVITA ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju lijeka AMGEVITA.

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca također su prijavljeni i u bolesnika liječenih adalimumabom. Zato se bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) AMGEVITA mora davati oprezno. Primjena lijeka AMGEVITA je kontraindicirana u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3). Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi kongestivnog zatajenja srca, mora se obustaviti liječenje lijekom AMGEVITA.

Autoimuni procesi

Za vrijeme primjene lijeka AMGEVITA mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom AMGEVITA na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka AMGEVITA razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNA, terapija lijekom AMGEVITA ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) ili antagonista TNF-a

U kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog antagonista TNF-a, etanercepta, zabilježene su ozbiljne infekcije, a pritom nije bilo dodatne kliničke koristi u odnosu na monoterapiju etanerceptom. S obzirom na prirodu štetnih događaja primijećenih pri istodobnoj primjeni anakinre i etanercepta, slične toksičnosti se također mogu pojaviti i za vrijeme liječenja anakinrom u kombinaciji s

drugim antagonistima TNF-a. Stoga se istodobna primjena lijeka AMGEVITA i anakinre ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka AMGEVITA i drugih bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) (npr. anakinra i abatacept) ili drugih antagonista TNF-a se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih farmakoloških interakcija (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvati

Raspoloživi podaci o sigurnosti kirurških zahvata u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni. Pri planiranju operacija treba voditi računa o dugom poluvijeku adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA potreban operativni zahvat potrebno je pomno pratiti zbog moguće pojave infekcija i poduzeti odgovarajuće mjere. Raspoloživi podaci o sigurnosti provedbe artroplastike u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni.

Opstrukcija tankog crijeva

Neuspješan odgovor na terapiju za Crohnovu bolest može biti znak fiksne fibrozne strikture koju je možda potrebno kirurški liječiti. Dostupni podaci pokazuju da adalimumab ne uzrokuje i ne pogoršava strikture.

Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima adalimumabom veća je u osoba starijih od 65 godina (3,7%) nego u osoba mlađih od 65 godina (1,5%). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Stoga se tijekom liječenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad dio 'Cijepljenje'.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u bolesnika s reumatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i psorijatičnim artritisom koji su dobivali adalimumab kao monoterapiju i u onih koji su istodobno uzimali i metotreksat. Stvaranje protutijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno s metotreksatom nego kada se primjenjivao kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem protutijela, povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

Kombinirana terapija lijekom AMGEVITA i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) ili antagonista TNF-a”).

Kombinirana terapija lijekom AMGEVITA i abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) ili antagonista TNF-a”).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebale bi je nastaviti koristiti još najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka AMGEVITA.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2100) koje su završile živorođenjem s poznatim ishodom, uključujući više od 1500 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija u novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija velikih (*major*) urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su završile najmanje jednim živorođenim djetetom s velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama s reumatoidnim artritisom koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,31; 95% CI: 0,38 - 4,52) te 16/152 (10,5%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale Crohnovu bolest i 3/32 (9,4%) među ženama s Crohnovom bolešću koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,14; 95% CI: 0,31 - 4,16). Prilagođen OR (kod kojega su uzete u obzir početne razlike) iznosio je 1,10 (95% CI: 0,45 - 2,73) za reumatoidni artritis i Crohnovu bolest zajedno. Nije bilo velikih razlika između žena liječenih adalimumabom i onih koje ga nisu primale s obzirom na sekundarne mjere ishoda – spontane pobačaje, male (*minor*) urođene mane, prijevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorodenje ni zloćudna bolest. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

Razvojna toksičnost ispitivana je kod majmuna, ali nisu zabilježeni znakovi toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. Nisu dostupni pretklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze α (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imune odgovore novorođenčeta. Adalimumab se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Adalimumab može prijeći preko posteljice u serum djece čije su majke tijekom trudnoće liječene adalimumabom. Zbog toga ta djeca mogu imati povećan rizik od infekcija. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju na to da se adalimumab izlučuje u majčino mlijeko u vrlo maloj koncentraciji te da koncentracije adalimumaba u majčinom mlijeku iznose 0,1% do 1% razine u serumu majke. Kada se primjenjuju peroralno, imunoglobulin G proteini prolaze proteolizu u crijevima te imaju malu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Stoga se AMGEVITA može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AMGEVITA može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka AMGEVITA mogu se pojaviti vrtoglavica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Adalimumab je ispitivan u 9506 bolesnika u pivotalnim kontroliranim i otvorenim ispitivanjima tijekom razdoblja do 60 mjeseci ili dulje. Ispitivanjima su obuhvaćeni bolesnici s nedavnom pojavom reumatoidnog artritisa i oni s dugotrajnom bolešću te bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), kao i oni s aksijalnim spondiloartritisom (ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a), psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom i uveitisom. Pivotalna kontrolirana ispitivanja uključivala su 6089 bolesnika liječenih adalimumabom i 3801 bolesnika koji je primao placebo ili neki aktivni usporedni lijek tijekom kontroliranog razdoblja.

U dvostruko slijepim, kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja, liječenje je zbog štetnih događaja prekinuto u 5,9% bolesnika koji su dobivali adalimumab, odnosno 5,4% bolesnika iz kontrolne skupine.

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije (kao nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

Uz adalimumab prijavljene su ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je AMGEVITA, djeluju na imunosni sustav te njihova primjena može utjecati na obranu tijela od infekcija i raka.

Kod primjene adalimumaba također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-stanični limfom).

Također su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije, aplastične anemije, demijelinizirajućih događaja u središnjem i perifernom živčanom sustavu te prijave lupusa, stanja povezanih s lupusom i Stevens-Johnsonova sindroma.

Pedijatrijska populacija

Općenito su štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika prema učestalosti i tipu bili slični onima u odraslih bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazane su dolje u Tablici 7 prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uključene su one najučestalije primijećene kod različitih indikacija. Zvezdica (*) u stupcu 'Organski sustav' znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 7. Nuspojave

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije*	vrlo često	infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa)
	često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne šupljine (uključujući herpes simpleks, herpes usne šupljine i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog sustava (uključujući vulvovaginalne mikoze), infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije, infekcije zglobova
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidioidomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom <i>mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom**, novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom ¹⁾ karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom
Poremećaj krvi i limfnog sustava*	vrlo često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza, trombocitopenija
	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura
	rijetko	pancitopenija
Poremećaji imunskog sustava*	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	rijetko	anafilaksija ¹⁾

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalijemija, povišene razine mokraćne kiseline, abnormalna razina natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava*	vrlo često	glavobolja
	često	parestezija (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis pleuralna efuzija ¹⁾
	rijetko	plućna fibroza ¹⁾

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, <i>sicca</i> sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , autoimuni hepatitis ¹⁾ ,
	nepoznato	zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući ekfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾ lihenoidne kožne reakcije ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)
	često	bol u prsištu, edem, pireksija ¹⁾
	manje često	upala
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNA), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
	nepoznato	porast tjelesne težine ²⁾
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	otežano cijeljenje

* detaljnije informacije mogu se pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8

** uključujući otvorene produžetke ispitivanja

¹⁾ Uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja.

²⁾ Srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početne vrijednosti za adalimumab bila je u rasponu od 0,3 kg do 1,0 kg u indikacijama za odrasle osobe u usporedbi s (minus) –0,4 kg do 0,4 kg za placebo tijekom razdoblja liječenja od 4 do 6 mjeseci. Porast težine za 5 do 6 kg također je primijećen u dugoročnim produžecima ispitivanjima sa srednjim vrijednostima izloženosti od otprilike 1 – 2 godine bez kontrolne skupine, posebice u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom. Mehanizam u pozadini tog učinka nije jasan, ali bi mogao biti povezan s protuupalnim učinkom adalimumaba.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s gnojnim hidradenitisom liječenih jednom tjedno bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s uveitisom liječenih svaki drugi tjedan bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, reakcije na mjestu primjene (eritem i/ili svrbež, krvarenje, bol ili oticanje) pojavile su se u 12,9% bolesnika liječenih adalimumabom u usporedbi sa 7,2% bolesnika koji su dobivali placebo ili aktivni kontrolni lijek. Liječenje obično nije trebalo prekidati zbog reakcija na mjestu primjene.

Infekcije

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, stopa infekcija bila je 1,51 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 1,46 po bolesnik-godini u bolesnika koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. To su bili pretežito nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog sustava i sinusitisa. Većina bolesnika nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

Incidencija ozbiljnih infekcija bila je 0,04 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 0,03 po bolesnik-godini u onih koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek.

U kontroliranim i otvorenim ispitivanjima adalimumaba u odraslih i djece zabilježene su ozbiljne infekcije (u rijetkim slučajevima i sa smrtnim ishodom), među kojima i tuberkuloza (uključujući njezin milijarni oblik i izvanplućne lokalizacije) te invazivne oportunističke infekcije (npr. diseminirana ili ekstrapulmonalna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pneumocistis, kandidijaza, aspergiloza i listerioza). Većina slučajeva tuberkuloze dijagnosticirana je u prvih osam mjeseci liječenja, što može biti posljedica aktivacije postojećeg latentnog oblika bolesti.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U 249 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 655,6 bolesnik-godina tijekom ispitivanja adalimumaba u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 93 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 65,3 bolesnik-godine u ispitivanju adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom.

U kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja terapije adalimumabom koja su trajala barem 12 tjedana u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primijećene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95%) u 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolesnik-godina u 3444 bolesnika iz kontrolne skupine (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci u bolesnika liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj skupini bolesnika). Stopa nemelanomskih tumora kože (interval pouzdanosti 95%) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih tumora kože, karcinom skvamoznih stanica javljao se (interval pouzdanosti 95%) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95%) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini.

Kada se objedine rezultati kontroliranih dijelova tih ispitivanja te otvorenih produžetaka ispitivanja adalimumaba koji su u tijeku ili dovršeni, s ukupno 6427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od 3,3 godine, primijećena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, iznosi približno 8,5 na 1000 bolesnik-godina. Primijećena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1000 bolesnik-godina, a limfoma 1,3 na 1000 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od siječnja 2003. godine do prosinca 2010. godine, pretežito u bolesnika s reumatoidnim artritisom, stopa zloćudnih bolesti iz spontanijh prijava je približno 2,7 na 1000 bolesnik-godina liječenja. Stope nemelanomskih tumora kože i limfoma iz spontanijh prijava bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1000 bolesnik-godina liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su i rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih adalimumabom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

U ispitivanjima (I – V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma bolesnika u više su vremenskih točaka testirani na prisutnost autoprotutijela. U tim ispitivanjima, u 11,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 8,1% bolesnika koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih protutijela zabilježen je pozitivan titar nakon 24 tjedna primjene lijeka. Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su u dva od ukupno 3441 bolesnika liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja. Ni u jednog bolesnika nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u središnjem živčanom sustavu.

Hepatobilijarni događaji

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s reumatoidnim artritismom i psorijatičnim artritismom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 104 tjedna, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times \text{GGN}$ (gornja granica normalnog raspona) zabilježeno je u 3,7% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,6% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritismom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a $\geq 3 \times \text{GGN}$ zabilježeno je u 6,1% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3% bolesnika iz kontrolne skupine. Većinom je povišenje ALT-a zabilježeno pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nije zabilježeno povišenje ALT-a $\geq 3 \times \text{GGN}$ u ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 do < 4 godine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times \text{GGN}$ zabilježeno je u 0,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,9% bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Chronovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenje ALT-a $\geq 3 \times \text{GGN}$ javilo se u 2,6% (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istodobnoj terapiji imunosupresivima.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s plak psorijazom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 12 do 24 tjedna, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times \text{GGN}$ zabilježena su u 1,8% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,8% bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom, nisu primijećena povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times \text{GGN}$.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početna doza od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna) u bolesnika s gnojnim hidradenitisom, uz kontrolno razdoblje u trajanju od 12 do 16 tjedana, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times \text{GGN}$ zabilježena su u 0,3% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,6% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 80 mg u nultom tjednu, nakon kojih slijede doze od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna) u odraslih bolesnika s uveitisom u trajanju do 80 tjedana, uz medijan izloženosti od 166,5 dana u bolesnika liječenih adalimumabom te 105,0 dana u bolesnika iz kontrolne skupine, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times \text{GGN}$ zabilježena su u 2,4% bolesnika liječenih adalimumabom i 2,4% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranom ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom (N = 93) kojim se procjenjivala djelotvornost i sigurnost doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan (N = 31) i doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan (N = 32), nakon indukcijskog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 63) ili indukcijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placeba u 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 30), povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 1,1% (1/93) bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim razinama ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenje je bilo prolazno i riješilo se nastavkom liječenja. Ipak, nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljene su prijave zatajenja jetre kao i manje teških poremećaja jetre koji mogu prethoditi zatajenju jetre, kao što su hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis, u bolesnika koji su primali adalimumab.

Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

U ispitivanjima kod Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije nuspojava povezanih sa zloćudnim bolestima i ozbiljnim infekcijama nego kod primjene samo adalimumaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene toksične reakcije koje bi ograničavale dozu. Najveća ispitivana doza bila je višestruka intravenska doza od 10 mg/kg, koja je oko 15 puta veća od preporučene doze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, Inhibitori faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α). ATK oznaka: L04AB04

AMGEVITA je biosličan lijek. Detaljne informacije su dostupne na internetskoj stranici Europske medicinske agencije <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Adalimumab se specifično veže za TNF (faktor tumorske nekroze) i neutralizira biološku funkciju TNF-a blokirajući njegovu interakciju s površinskim staničnim TNF-receptorima p55 i p75.

Adalimumab također modulira biološke odgovore koje inducira ili regulira TNF, uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 s IC₅₀ od 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamički učinci

Nakon liječenja adalimumabom u bolesnika s reumatoidnim artritisom primijećeno je naglo snižavanje razina reaktanata akutne faze upale (C-reaktivni protein [CRP] i brzina sedimentacije eritrocita [SE]) i

serumskih citokina (IL-6) u usporedbi s početnim vrijednostima. Serumske razine matriksnih metaloproteinaza (MMP-1 i MMP-3) koje uzrokuju preoblikovanje tkiva odgovorno za uništenje hrskavice također su se smanjile nakon uzimanja adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova kronične upale.

U bolesnika s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i gnojnim hidradenitisom primijećeno je naglo smanjenje razina CRP-a nakon liječenja adalimumabom. U bolesnika s Crohnovom bolešću, primijećeno je smanjenje broja stanica u debelom crijevu koje eksprimiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF α . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluznice u bolesnika liječenih adalimumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa (RA). Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, dobro kontroliranih ispitivanja. Neki su bolesnici liječeni kroz razdoblje i do 120 mjeseci.

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako bolesnik ne podnosi metotreksat) jednom tjedno i u kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom tjedno. Bolesnici su svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna dobivali adalimumab ili placebo u dozi od 20, 40 ili 80 mg.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna. Adalimumab u dozi od 20 ili 40 mg primjenjivao se ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebom (jedan tjedan adalimumab, drugi tjedan placebo), ili svaki tjedan tijekom 26 tjedana; placebo se primjenjivao svaki tjedan tijekom istog razdoblja. Bolesnici nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti.

Ispitivanje RA III obuhvatilo je 619 bolesnika s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi ≥ 18 godina koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozi od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom tjedno. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine. Prva je dobivala injekcije placeba svaki tjedan tijekom 52 tjedna. Druga je dobivala 20 mg adalimumaba svaki tjedan tijekom 52 tjedna, dok je treća skupina svaki tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili placebo (jedan tjedan 40 mg adalimumaba, drugi tjedan placebo). Po završetku prva 52 tjedna, 457 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su se adalimumab u dozi od 40 mg/MTX primjenjivali svaka dva tjedna do 10 godina.

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost u 636 bolesnika u dobi ≥ 18 godina s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom. U ispitivanje su mogli biti uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti i oni koji su već dobivali antireumatsku terapiju, pod uvjetom da je ta terapija bila stabilna najmanje 28 dana. Ove terapije uključuju metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Bolesnici su nasumce podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna dobivala 40 mg adalimumaba, a druga placebo svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje RA V obuhvatilo je 799 odraslih bolesnika s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritisom (srednja vrijednost trajanja bolesti kraća od 9 mjeseci) koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom. Tijekom 104 tjedna uspoređivana je djelotvornost kombiniranog liječenja (40 mg adalimumaba svaka dva tjedna/metotreksat), monoterapije adalimumabom (40 mg svaka dva tjedna) te monoterapije metotreksatom na smanjenje simptoma i znakova te brzinu progresije oštećenja zglobova

kod reumatoidnog artritisa. Po završetku prva 104 tjedna, 497 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primjenjivao svaka dva tjedna tijekom razdoblja do 10 godina.

Primarni ishod ispitivanja RA I, II i III te sekundarni ishod ispitivanja RA IV bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24, odnosno 26 tjedana liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA V bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 tjedna liječenja. Dodatni primarni ishod ispitivanja RA III i V bilo je usporavanje progresije bolesti (na temelju radioloških nalaza) nakon 52 tjedna liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA III bile su i promjene u kvaliteti života.

ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8. ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebo (postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje RA I ^{a**}		Ispitivanje RA II ^{a**}		Ispitivanje RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mjeseci	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mjeseci	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mjeseci	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

^a Ispitivanje RA I nakon 24 tjedna, ispitivanje RA II nakon 26 tjedana, ispitivanje RA III nakon 24 tjedna i nakon 52 tjedna

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

^c MTX = metotreksat

** p < 0,01, adalimumab u usporedbi s placebo

U ispitivanjima RA I – IV sve pojedinačne komponente kriterija ACR odgovora (broj bolnih i otečenih zglobova, liječnikova i bolesnikova ocjena aktivnosti bolesti i boli, indeks onesposobljenosti (HAQ) i razine CRP-a (mg/dl)) pokazale su poboljšanje nakon 24 ili 26 tjedana primjene adalimumaba u odnosu na placebo. U ispitivanju RA III to se poboljšanje održalo 52 tjedna.

U većine je bolesnika postignuti ACR odgovor održan u otvorenom produžetku ispitivanja RA III kada su praćeni do 10 godina. Kroz 5 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavilo je 114 od 207 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan. Među njima je njih 86 (75,4%), 72 (63,2%) odnosno 41 (36%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0%), 56 (69,1%), odnosno 43 (53,1%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70.

U ispitivanju RA IV, ACR 20 odgovor u bolesnika liječenih adalimumabom uz standardnu skrb bio je statistički značajno bolji nego u bolesnika koji su primali placebo uz standardnu skrb (p < 0,001).

U ispitivanjima RA I – IV, bolesnici liječeni adalimumabom postigli su statistički značajno bolje odgovore ACR 20 i 50 u usporedbi s placebom već jedan do dva tjedna nakon početka liječenja.

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovor održan je tijekom 104 tjedna liječenja (Tablica 9).

Tablica 9. ACR odgovori u ispitivanju RA V (postotak bolesnika)

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

^a p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^b p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^c p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, stope ACR odgovora održale su se tijekom praćenja u trajanju do 10 godina. Od 542 bolesnika randomizirana za primanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna, njih 170 nastavilo je liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom 10 godina. Među njima su 154 bolesnika (90,6%) imala odgovor ACR 20, 127 bolesnika (74,7%) odgovor ACR 50, a 102 bolesnika (60,0%) odgovor ACR 70.

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9% bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata (DAS28 [CRP] < 2,6) u usporedbi s 20,6% bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4% bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana primjena adalimumaba i metotreksata pokazala se klinički i statistički superiornom monoterapiji metotreksatom ($p < 0,001$) i adalimumabom ($p < 0,001$) u postizanju niske aktivnosti bolesti u bolesnika s nedavno dijagnosticiranim umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom. Odgovor bolesnika u dvjema skupinama liječenima monoterapijom bio je sličan ($p = 0,447$). Od 342 ispitanika izvorno randomizirana za monoterapiju lijekom adalimumab ili liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata koji su ušli u otvoreni produžetak ispitivanja, 171 ispitanik završio je 10 godina liječenja adalimumabom. Za 109 od tih ispitanika (63,7%) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

Radiološki odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata pokazali su znatno sporiju

progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom tijekom 6 i 12 mjeseci (vidjeti Tablicu 10).

Iz otvorenog produžetka ispitivanja RA III vidi se da je smanjenje stope progresije strukturnog oštećenja u određenog dijela bolesnika održano kroz 8 i 10 godina. U 81 od 207 bolesnika koji su uzimali adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 8 godina. Njih 48 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje. U 79 od 207 bolesnika koji su uzimali adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

Tablica 10. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RA III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg svaka dva tjedna	Placebo/MTX - adalimumab/MTX (95% interval pouzdanosti ^b)	p-vrijednost
Ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a Metotreksat

^b 95%-tni interval pouzdanosti za razliku u promjeni rezultata između metotreksata i adalimumaba

^c na osnovi analize ranga

^d suženje zglobnih prostora (eng. *Joint Space Narrowing*)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema Sharpu (Tablica 11).

Tablica 11. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 tjedna u ispitivanju RA V

	MTX n = 257 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab n = 274 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% interval pouzdanosti)	p-vrijednost ^a	p-vrijednost ^b	p-vrijednost ^c
Ukupan zbroj bodova prema Sharpu	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Rezultat za eroziju	3,7 (2,7 – 4,7)	1,7 (1,0 – 2,4)	0,8 (0,4 – 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN rezultat	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^b p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^c p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena ukupnog zbroja bodova prema Sharpu ≤ 0,5) bio je značajno veći u skupini liječenoj kombinacijom adalimumaba i

metotreksata (63,8% odnosno 61,2%) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala monoterapiju metotreksatom (37,4% odnosno 33,5%, $p < 0,001$) i monoterapiju adalimumabom (50,7%, $p < 0,002$ odnosno 44,5%, $p < 0,001$).

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, srednja vrijednost promjene ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici od početka ispitivanja do 10. godine iznosila je 10,8 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju adalimumabom te 3,9 u bolesnika izvorno randomiziranih za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata. Odgovarajući udio bolesnika bez radiološke progresije iznosio je 31,3%, 23,7% odnosno 36,7%.

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć indeksa onesposobljenosti Upitnika za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) u četiri originalna adekvatna i dobro kontrolirana klinička ispitivanja, a to je bio i unaprijed određen primarni ishod nakon 52 tjedna liječenja u ispitivanju RA III. Nakon 6 mjeseci praćenja, u sva četiri ispitivanja zabilježeno je statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ s obzirom na početne vrijednosti pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba nego kod placeba, a identičan je nalaz primijećen i nakon 52 tjedna u ispitivanju RA III. Rezultati Kratke zdravstvene ankete (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Statistički značajno smanjenje umora prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom terapije kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

U ispitivanju RA III, kod većine koji su postigli poboljšanje fizičke funkcije i nastavili liječenje održano je poboljšanje tijekom 520 tjedana (120 mjeseci) otvorenog liječenja. Poboljšanje kvalitete života mjereno je do 156. tjedna (36 mjeseci) i poboljšanje se održalo tijekom tog razdoblja.

U ispitivanju RA V, poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ i fizičke komponente SF 36 nakon 52 tjedna bilo je veće u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($p < 0,001$) u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom, i to se poboljšanje održalo tijekom 104 tjedna liječenja. Među 250 ispitanika koji su dovršili otvoreni produžetak ispitivanja, poboljšanja fizičke funkcije održala su se tijekom 10 godina liječenja.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja, kroz 24 tjedna ispitivano je djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u 393 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI] bila je 6,3 u svim skupinama) koji nisu imali adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju. 79 bolesnika (20,1%) istodobno je bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a 37 bolesnika (9,4%) glukokortikoidima. Nakon slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg adalimumaba supkutano kroz dodatnih 28 tjedana. Ispitanici ($n = 215$, 54,7%) koji nisu uspjeli postići ASAS 20 u 12., 16. ili 20. tjednu ranije su prebačeni u otvoreni dio ispitivanja i dobivali su 40 mg adalimumaba supkutano svaki drugi tjedan. Prilikom analize dvostruko slijepog dijela ispitivanja oni su se smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju.

Rezultati većeg ispitivanja (AS I), u kojem je sudjelovalo 315 bolesnika, pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma ankilozantnog spondilitisa u bolesnika koji su primali adalimumab u

odnosu na bolesnike koji su primali placebo. To se poboljšanje prvi put uočilo u drugom tjednu i održalo se 24 tjedna (Tablica 12).

Tablica 12. Djelotvornost u placebo kontroliranom ispitivanju kod AS-a - ispitivanje i smanjenje znakova i simptoma

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

***, **Statistički značajno uz $p < 0,001$, $p < 0,01$ za sve usporedbe adalimumaba s placebo u 2., 12. i 24. tjednu

^a Procjena kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*, ASAS)

^b Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolesnicima koji su primili adalimumab kvaliteta života se u 12. tjednu znatno popravila i održala do 24. tjedna prema upitniku SF36 i upitniku za ocjenu kvalitete života kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL).

Slični trendovi (ne svi statistički značajni) viđeni su i u manjem, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebo AS II, u kojem su sudjelovala 82 odrasla bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba bila je ispitana u dva randomizirana, dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s ne-radiografskim aksijalnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Ispitivanje nr-axSpA I evaluiralo je bolesnike s aktivnim nr-axSpA. Ispitivanje nr-axSpA II bilo je ispitivanje prekida liječenja u bolesnika s aktivnim nr-axSpA koji su postigli remisiju tijekom otvorenog liječenja adalimumabom.

Ispitivanje nr-axSpA I

U ispitivanju nr-axSpA I, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ispitivan je u 185 bolesnika u randomiziranom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, kroz 12 tjedana u bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI]) bila je 6,4 u skupini bolesnika koji su primali adalimumab i 6,5 u skupini koja je primala placebo) koji nisu imali zadovoljavajući odgovor ili nisu podnosili ≥ 1 NSAIL-a, ili su imali kontraindikaciju za primjenu NSAIL-a.

Na početku je 33 bolesnika (18%) istodobno bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a 146 (79%) NSAIL-ovima. Nakon dvostruko slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg adalimumaba supkutano kroz dodatna 144 tjedna. Rezultati u 12. tjednu pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u bolesnika koji su liječeni adalimumabom u odnosu na placebo (Tablica 13).

Tablica 13. Djelotvornost u placebom kontroliranom ispitivanju nr-axSpA I

Dvostruko slijepo, odgovor u 12. tjednu	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS djelomična remisija	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolest	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MR sakroilijakalnih zglobova ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MR kralježnice ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*)

^b Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

^c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Srednja promjena od početne vrijednosti

^e n = 91 za placebo i n = 87 za adalimumab

^f C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (engl. *high sensitivity C-Reactive Protein*) (mg/l)

^g n = 73 za placebo i n = 70 za adalimumab

^h Kanadski konzorcij za istraživanje spondiloartritisa (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

ⁱ n = 84 za placebo i adalimumab

^j n = 82 za placebo i n = 85 za adalimumab

***, **, * Statistički značajno kod p < 0,001, p < 0,01 odnosno p < 0,05 za sve usporedbe adalimumaba s placebom

U otvorenom produžetku ispitivanja poboljšanje znakova i simptoma održalo se uz terapiju adalimumabom do 156. tjedna.

Inhibicija upale

Među bolesnicima liječenima adalimumabom, značajno poboljšanje znakova upale, određeno razinom C-reaktivnog proteina visoke osjetljivosti (hs-CRP) i MR oslikavanjem i sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, održalo se do 156. odnosno 104. tjedna.

Kvaliteta života i fizička funkcija

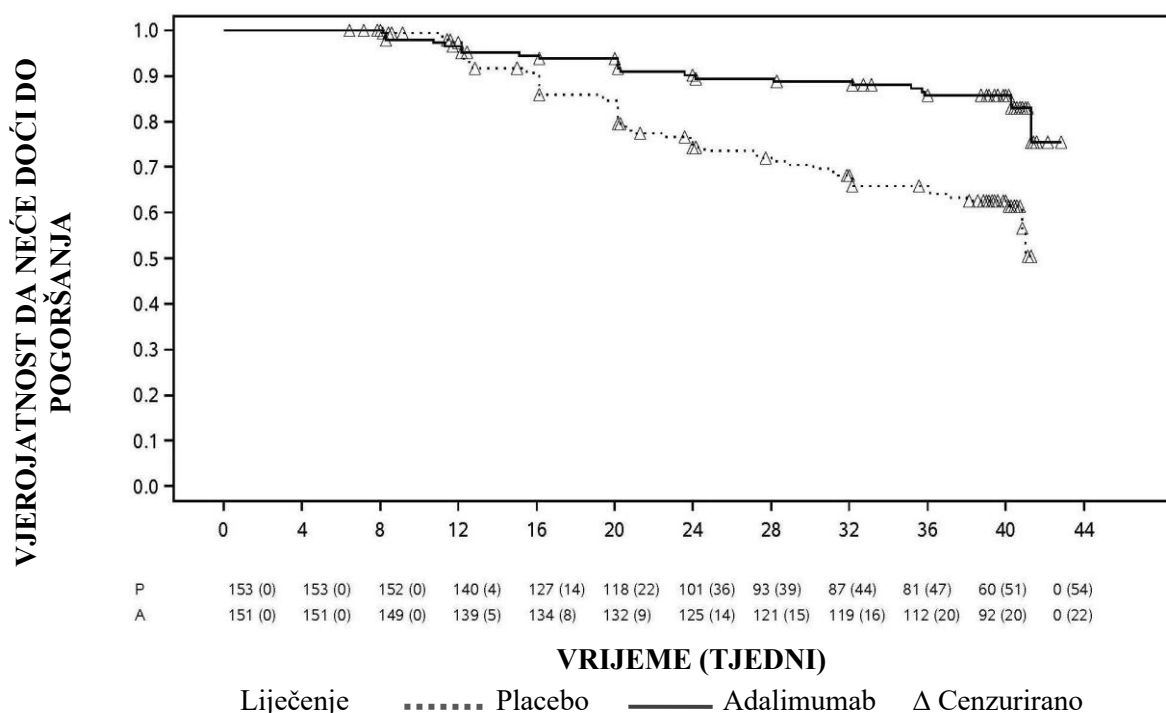
Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć upitnika HAQ-S i SF-36. Adalimumab je u 12. tjednu u odnosu na početne vrijednosti pokazala statistički značajno veće poboljšanje ukupnog rezultata HAQ-S i rezultata za fizičku komponentu (engl. *Physical Component Score*, PCS) upitnika SF-36 u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije održalo se tijekom otvorenog produžetka ispitivanja do 156. tjedna.

Ispitivanje nr-axSpA II

673 bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [BASDAI] bila je 7,0) koji su imali neodgovarajući odgovor na ≥ 2 NSAIL-a, ili netoleranciju ili kontraindikaciju za NSAIL-e bili su uključeni u otvoreno razdoblje ispitivanja nr-axSpA II tijekom kojeg su primali adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan tijekom 28 tjedana. Ti pacijenti također su imali objektivni dokaz upale u sakroilijakalnim zglobovima ili kralježnici na MR ili povišen hs-CRP. Bolesnici koji su postigli trajnu remisiju kroz najmanje 12 tjedana ($N = 305$) ($ASDAS < 1,3$ u tjednima 16, 20, 24 i 28) tijekom otvorenog razdoblja bili su zatim randomizirani da bi primali bilo kontinuirano liječenje s adalimumabom 40 mg svaki drugi tjedan ($N = 152$) ili placebo ($N = 153$) tijekom dodatnih 40 tjedana u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom razdoblju (ukupno trajanje ispitivanja 68 tjedana). Ispitanicima kojima se stanje pogoršalo tijekom dvostruko slijepog razdoblja, bilo je dozvoljeno liječenje s adalimumabom 40 mg svaki drugi tjedan, kao terapijom spasa, kroz najmanje 12 tjedana.

Primarna mjera ishoda učinkovitosti bila je udio bolesnika bez pogoršanja do 68. tjedna ispitivanja. Pogoršanje je definirano kao $ASDAS \geq 2,1$ kod dva uzastopna posjeta u razmaku od četiri tjedna. Veći udio bolesnika na adalimumabu nije imao pogoršanje bolesti tijekom dvostruko slijepog razdoblja, u usporedbi s onima na placebou (70,4% prema 47,1%, $p < 0,001$) (Slika 1).

Slika 1. Kaplan-Meier-ove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do pogoršanja u ispitivanju nr-axSpA II



Napomena: P = Placebo (broj bolesnika pod rizikom (pogoršanje)); A = Adalimumab (broj bolesnika pod rizikom (pogoršanje)).

Od 68 bolesnika koji su imali pogoršanje u skupini koja je bila određena za prekid liječenja, 65 je završilo liječenje spasa s adalimumabom kroz 12 tjedana, od čega se 37 (56,9%) vratilo u remisiju ($ASDAS < 1,3$) nakon 12 tjedana od ponovnog početka otvorenog liječenja.

Do 68. tjedna bolesnici koji su primali kontinuirano liječenje adalimumabom pokazali su statistički značajno veće poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u usporedbi s bolesnicima kojima je bio određen prekid liječenja tijekom dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja (Tablica 14).

Tablica 14. Djelotvornost u placebom kontroliranom razdoblju za ispitivanje nr-axSpA II

Dvostruko slijepo, odgovor u 68. tjednu	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a Djelomična remisija	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c Neaktivna bolest	33,3%	57,2%***
Djelomično pogoršanje ^d	64,1%	40,8%***

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*).

^b Početna vrijednost definirana je kao početna vrijednost otvorenog ispitivanja kada bolesnici imaju aktivnu bolest

^c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).

^d Djelomično pogoršanje definirano kao ASDAS $\geq 1,3$ ali $< 2,1$ kod 2 uzastopne posjete

***, ** Statistički značajno kod $p < 0,001$ odnosno $< 0,01$ za sve usporedbe između adalimumaba i placeba

Psorijatični artritis

Djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna ispitivano je u bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim psorijatičnim artritismom u dva placebom kontrolirana ispitivanja, ispitivanja PsA I i II. Ispitivanjem PsA I u trajanju od 24 tjedna obuhvaćeno je 313 odraslih bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Približno 50% tih bolesnika uzimalo je metotreksat. Ispitivanjem PsA II u trajanju od 12 tjedana obuhvaćeno je 100 odraslih bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Nakon završetka oba ispitivanja, 383 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su dobivali 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan.

Zbog premalog broja bolesnika uključenih u ispitivanje, nema dovoljno dokaza o djelotvornosti adalimumaba u liječenju bolesnika s psorijatičnom artropatijom sličnoj ankilozantnom spondilitisu.

Tablica 15. ACR odgovor u placebom kontroliranim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa (postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje PsA I		Ispitivanje PsA II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
12. tjedan	14%	58%***	16%	39%*
24. tjedan	15%	57%***	N/P	N/P
ACR 50				
12. tjedan	4%	36%***	2%	25%***
24. tjedan	6%	39%***	N/P	N/P
ACR 70				
12. tjedan	1%	20%***	0%	14%*
24. tjedan	1%	23%***	N/P	N/P

*** $p < 0,001$ za sve usporedbe adalimumaba s placebom

* $p < 0,05$ za sve usporedbe adalimumaba s placebom

N/P nije primjenjivo

ACR odgovori bolesnika u ispitivanju PsA I bili su slični neovisno o tome jesu li istodobno dobivali metotreksat ili nisu. U otvorenom produžetku ispitivanja ACR odgovor se održao tijekom do 136 tjedana.

U ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa ocjenjivale su se radiološke promjene. Zglobovi šaka, zapešća i stopala radiološki su snimljeni na početku ispitivanja, u 24. tjednu dvostruko slijepog dijela ispitivanja, kada su bolesnici primali adalimumab ili placebo, te u 48. tjednu otvorenog dijela ispitivanja, kada su svi bolesnici primali adalimumab. Korišten je modificirani TSS (mTSS), koji je uključivao i distalne interfalangealne zglobove (tj. nije jednak TSS-u korištenom u ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa).

Terapija adalimumabom je u usporedbi s placebom smanjila brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova. Bolesnici koji su primali placebo imali su promjenu mTSS-a u odnosu na početnu vrijednost (srednja vrijednost $\pm$ standardno odstupanje) od $0,8 \pm 2,5$ (24. tjedan), a bolesnici liječeni adalimumabom $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) (48. tjedan).

84% ispitanika liječenih adalimumabom koji nisu imali radiološku progresiju od početka ispitivanja do 48. tjedna ispitivanja ($n = 102$) nisu imali radiološku progresiju bolesti ni nakon 144 tjedna terapije. Nakon 24 tjedna u bolesnika liječenih adalimumabom je u odnosu na bolesnike liječene placebom zabilježeno statistički značajno poboljšanje fizičke funkcije, koja se ocjenjivala uz pomoć upitnika HAQ i kratke zdravstvene ankete SF 36. Poboljšana fizička funkcija održala se i u otvorenom produžetku ispitivanja do 136. tjedna.

Psorijaza

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivala se u odraslih bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno $\geq 10\%$ površine tijela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike [engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI] ≥ 12 ili ≥ 10) koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima. U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 73% uključenih bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju ili fototerapiju. Sigurnost i djelotvornost adalimumaba također se ispitivala u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i istodobnom psorijazom šaka i/ili stopala koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Psoriasis Study III).

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) evaluirano je 1212 bolesnika u tri razdoblja terapije. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75% u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor $\geq$ PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 18,9, a rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) kretao se u rasponu od „umjerenog” (53% uključenih ispitanika) do „teškog” (41%) i „vrlo teškog” (6%).

U ispitivanju Psoriasis Study II (CHAMPION) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na metotreksat i placebo u 271 bolesnika. Bolesnici su primali placebo ili MTX u početnoj dozi od 7,5 mg, nakon čega se ona povećavala do 12. tjedna do maksimalne doze od 25 mg, ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) tijekom 16 tjedana. Nema dostupnih podataka o usporedbi adalimumaba i MTX-a za razdoblje terapije duže od 16 tjedana. Bolesnicima koji su primali MTX i koji su u 8. i/ili 12. tjednu postigli odgovor $\geq$ PASI 50 doza se nije dalje povećavala. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 19,7 a početni PGA rezultat kretao se u rasponu od „blagog” ($< 1\%$), preko „umjerenog” (48%) do „teškog” (46%) i „vrlo teškog” (6%).

Bolesnici koji su sudjelovali u svim ispitivanjima faze II i III kod psorijaze ispunili su kriterije za uključivanje u otvoreni produžetak ispitivanja, gdje se adalimumab primjenjivao još najmanje dodatnih 108 tjedana.

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II primarni ishod bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti Tablice 16 i 17).

Tablica 16. Ispitivanje Ps I (REVEAL) - rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: bez bolesti/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

^b $p < 0,001$, adalimumab naspram placebo

Tablica 17. Ispitivanje Ps II (CHAMPION) rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab naspram placeba

^b $p < 0,001$ adalimumab naspram metotreksata

^c $p < 0,01$ adalimumab naspram placeba

^d $p < 0,05$ adalimumab naspram metotreksata

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28% bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je nakon 33. tjedna pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5% bolesnika koji su nastavili uzimati adalimumab ($p < 0,001$), uočen je „gubitak primjerenog odgovora” (PASI rezultat nakon 33. i u ili prije 52. tjedna koji je rezultirao odgovorom $< \text{PASI } 50$ u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38% (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55% (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

Ukupno su 233 bolesnika s odgovorom PASI 75 u 16. i 33. tjednu primala kontinuiranu terapiju adalimumabom kroz 52 tjedna u ispitivanju Psoriasis Study I te su nastavila s primanjem adalimumaba u otvorenom produžetku ispitivanja. Stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti” i „minimalno” je u tih bolesnika iznosila 74,7%, odnosno 59,0% nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana). U analizi u kojoj su se svi bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog štetnih događaja ili nedostatka djelotvornosti ili kojima je doza povećavana smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju, stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti” ili „minimalno” nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana) iznosila je 69,6%, odnosno 55,7%.

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U vremenu kada je terapija bila ukinuta, simptomi psorijaze su se s vremenom vratili uz medijan vremena do relapsa od oko 5 mjeseci (pogoršanje na PGA rezultat „umjereno” ili gore). Niti jedan od tih bolesnika nije doživio povrat (*rebound*) bolesti u razdoblju kada je terapija bila ukinuta. Ukupno je 76,5% (218/285) bolesnika kojima je liječenje ponovno uvedeno imalo PGA odgovor „bez bolesti” ili „minimalno” nakon 16 tjedana liječenja, bez obzira jesu li doživjeli relaps u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto

(69,1% [123/178] za bolesnike s relapsom odnosno 88,8% [95/107] za bolesnike bez relapsa). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

Nakon 16 tjedana terapije postignuto je značajno poboljšanje u odnosu na početak, mjereno indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI), u usporedbi s placebom (ispitivanja I i II) i u usporedbi s MTX-om (ispitivanje II). U ispitivanju I uočeno je i značajno poboljšanje rezultata za cjelokupnu fizičku i mentalnu komponentu iz upitnika SF-36 u usporedbi s placebom.

U otvorenom produžetku ispitivanja, među bolesnicima čija je doza zbog PASI odgovora manjeg od 50% povećana s 40 mg svaka dva tjedna na 40 mg svaki tjedan, odgovor PASI 75 postignut je u 12. tjednu u 26,4% (92/349) bolesnika i u 24. tjednu u 37,8% (132/349) bolesnika.

U ispitivanju Psoriasis Study III (REACH) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 72 bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i psorijazom šaka i/ili stopala. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 16 tjedana. U 16. tjednu je statistički značajno veći udio bolesnika koji su primali adalimumab postigao PGA rezultat „bez bolesti” ili „gotovo bez bolesti” za šake i/ili stopala u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (30,6% u odnosu na 4,3% [$P = 0,014$]).

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 18). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože ($\geq 10\%$ tjelesne površine [60% bolesnika] te $< 10\%$ i $\geq 5\%$ tjelesne površine [40% bolesnika]).

Tablica 18. Ispitivanje Ps IV rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu

Mjera ishoda	16. tjedan Placebom kontrolirano		26. tjedan Placebom kontrolirano		52. tjedan Otvoreno
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=109	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, adalimumab naspram placeba					

Bolesnici liječeni adalimumabom pokazali su statistički značajna poboljšanja DLQI rezultata u 26. tjednu u odnosu na placebo.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima i jednom otvorenom produžetku ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*, HS) koji nisu podnosili sistemske antibiotike, koji su imali kontraindikacije za njihovu primjenu ili nisu postigli zadovoljavajući odgovor na liječenje sistemskim antibioticima tijekom najmanje 3 mjeseca. Bolesnici u ispitivanjima HS-I i HS-II imali su bolest stadija II ili III prema Hurleyevoj klasifikaciji te najmanje 3 apscesa ili upalna nodula.

Ispitivanje HS-I (PIONEER I) ocjenjivalo je 307 bolesnika tijekom 2 razdoblja liječenja. Tijekom razdoblja A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim u dozi od 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna pa sve do 11. tjedna. Tijekom ispitivanja nije bila dopuštena istodobna primjena antibiotika. Nakon 12 tjedana terapije, bolesnici koji su tijekom razdoblja A primali adalimumab ponovno su randomizirani u razdoblju B u jednu od 3 terapijske skupine (adalimumab u dozi od 40 mg svaki tjedan, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo od 12. do 35. tjedna). Bolesnicima koji su u razdoblju A bili randomizirani za primanje placeba je u razdoblju B dodijeljeno liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan.

Ispitivanje HS-II (PIONEER II) ocjenjivalo je 326 bolesnika tijekom 2 razdoblja liječenja. Tijekom razdoblja A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim u dozi od 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna pa sve do 11. tjedna. Tijekom ispitivanja, 19,3% bolesnika nastavilo je terapiju oralnim antibioticima koje su uzimali pri uključivanju u ispitivanje. Nakon 12 tjedana terapije, bolesnici koji su tijekom razdoblja A primali adalimumab ponovno su randomizirani u razdoblju B u jednu od 3 terapijske skupine (adalimumab u dozi od 40 mg svaki tjedan, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo od 12. do 35. tjedna). Bolesnici koji su u razdoblju A bili randomizirani za primanje placeba nastavili su primati placebo i u razdoblju B.

Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanjima HS-I i HS-II mogli su sudjelovati u otvorenom produžetku ispitivanja u kojem se adalimumab primjenjivao svaki tjedan u dozi od 40 mg. Prosječna izloženost u cjelokupnoj populaciji na adalimumabu iznosila je 762 dana. Tijekom sva 3 ispitivanja bolesnici su svakodnevno koristili topikalnu antiseptičku otopinu.

Klinički odgovor

Smanjenje upalnih lezija i prevencija pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula ocjenjivali su se na temelju kliničkog odgovora gnojnog hidradenitisa (engl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* [HiSCR]; smanjenje ukupnog broja apscesa i upalnih nodula za najmanje 50%, bez povećanja broja apscesa i bez povećanja broja drenirajućih fistula u odnosu na početnu vrijednost). Smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom ocjenjivalo se uz pomoć brojčane ocjenske ljestvice u bolesnika koji su pri uključivanju u ispitivanje imali početni rezultat od 3 ili više na ljestvici od 11 bodova.

U 12. tjednu HiSCR je postigao značajno veći udio bolesnika liječenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U 12. je tjednu značajno veći udio bolesnika u ispitivanju HS-II doživio klinički značajno smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom (vidjeti Tablicu 19). U bolesnika liječenih adalimumabom rizik od razbuktavanja bolesti značajno se smanjio tijekom prvih 12 tjedana liječenja.

Tablica 19. Rezultati djelotvornosti nakon 12 tjedana, ispitivanja HS I i II

	Ispitivanje HS I		Ispitivanje HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki tjedan	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki tjedan
Klinički odgovor gnojnog hidradenitisa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)***
Smanjenje kožne boli za $\geq 30\%$ ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)***

* P < 0,05, ***P < 0,001, adalimumab naspram placebo

^a Među svim randomiziranim bolesnicima

^b Među bolesnicima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 0 – 10; 0 = bez kožne boli, 10 = nezamislivo jaka kožna bol

Liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan značajno je smanjilo rizik od pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula. Približno dvostruko veći udio bolesnika u skupini koja je u prvih 12 tjedana ispitivanja HS-I i HS-II primala placebo, naspram onih koji su liječeni adalimumabom, doživio je pogoršanje apscesa (23,0% naspram 11,4%) i drenirajućih fistula (30,0% naspram 13,9%).

Veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. tjedna u odnosu na placebo zabilježena su za kvalitetu života vezanu uz zdravlje specifičnu za kožne bolesti, koja se određivala indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index* [DLQI]; ispitivanja HS-I i HS-II), opće zadovoljstvo bolesnika farmakološkim liječenjem, koje se određivalo upitnikom za ocjenjivanje zadovoljstva farmakološkim liječenjem (engl. *Treatment Satisfaction Questionnaire - medication* [TSQM]; ispitivanja HS-I i HS-II) i fizičko zdravlje, koje se određivalo na temelju rezultata za cjelokupnu fizičku komponentu upitnika SF-36 (ispitivanje HS-I).

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan, stopa HiSCR-a zabilježena u 36. tjednu bila je veća u onih bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki tjedan nego u bolesnika kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svaki drugi tjedan ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti Tablicu 20).

Tablica 20. Udio bolesnika^a koji su postigli HiSCR^b u 24. i 36. tjednu po preraspodjeli, nakon što su 12 tjedana primali adalimumab svaki tjedan

	Placebo (ukidanje liječenja) N = 73	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 70	Adalimumab 40 mg svaki tjedan N = 70
24. tjedan	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. tjedan	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Bolesnici koji su ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan nakon 12 tjedana liječenja

^b Bolesnici koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su prekinuti ispitivanja i vodili su se kao bolesnici bez odgovora

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor i koji su nastavili terapiju adalimumabom svaki tjedan, stopa HiSCR-a u 48. tjednu iznosila je 68,3%, a u 96. tjednu 65,1%. U dugoročnom liječenju adalimumabom 40 mg tjedno tijekom 96 tjedana nisu otkrivene nove sigurnosne informacije.

Među bolesnicima kojima je liječenje adalimumabom ukinuto nakon 12. tjedna u ispitivanjima HS-I i HS-II, stopa HiSCR-a zabilježena 12 tjedana nakon ponovnog uvođenja adalimumaba u dozi od 40 mg svaki tjedan vratila se na razine slične onima prije prekida liječenja (56,0%).

Crohnova bolest

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u više od 1500 bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Chronove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 i ≤ 450). Istodobne stabilne doze aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatorskih lijekova bile su dozvoljene te je 80% bolesnika nastavilo uzimati barem jedan od ovih lijekova.

Indukcija kliničke remisije (definirana kao CDAI < 150) ispitala se u dva ispitivanja, CD I (CLASSIC I) i CD II (GAIN). U ispitivanju CD I, 299 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su u jednu od 4 terapijske skupine: placebo u nultom tjednu i nakon 2 tjedna, 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg nakon 2 tjedna, 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg nakon 2 tjedna, 40 mg adalimumaba u nultom tjednu i 20 mg nakon 2 tjedna. U ispitivanju CD II, 325 bolesnika koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili terapiju infliksimabom randomizirani su u dvije skupine: jedna je primila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg adalimumaba dva tjedna kasnije, a druga skupina je primila placebo u nultom tjednu i 2. tjednu. Bolesnici u kojih nije bilo odgovora nakon prve doze isključeni su iz daljnjeg tijeka istraživanja i stoga ti bolesnici nisu bili dalje procenjivani.

Održavanje kliničke remisije ispitalo se u ispitivanju CD III (CHARM), u kojem su 854 bolesnika primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg dva tjedna kasnije. U četvrtom tjednu bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili placebo kroz ukupno razdoblje ispitivanja od 56 tjedana. Bolesnici s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od ≥ 70) u 4. tjednu stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. tjednu. Postupno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 tjedana.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u Tablici 21.

Tablica 21. Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

	Ispitivanje CD I: bolesnici koji nisu prije uzimali infliksimab			Ispitivanje CD II: bolesnici koji su uzimali infliksimab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. tjedan					
Klinička remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinički odgovor (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Sve p-vrijednosti odnose se na sparene usporedbe udjela uz adalimumab naspram placeba

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

U skupinama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg uočene su slične stope remisije do 8. tjedna, a stopa pojavljivanja štetnih događaja bila je veća u skupini koja je primala adalimumab 160/80 mg.

U 4. tjednu ispitivanja CD III 58% bolesnika (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u primarnu analizu. 48% bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. tjednu već je prije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održavanje remisije i stope kliničkog odgovora nalaze se u Tablici 22. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

U 56. tjednu terapije, broj hospitalizacija i operacija povezanih s bolešću bio je statistički značajno smanjen u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu bolesnika koja je primala placebo.

Tablica 22. Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

	Placebo	40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan	40 mg adalimumaba svaki tjedan
26. tjedan	N = 170	N = 172	N = 157
Klinička remisija	17%	40%*	47%*
Klinički odgovor (CR-100)	27%	52%*	52%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tjedan	N = 170	N = 172	N = 157
Klinička remisija	12%	36%*	41%*
Klinički odgovor (CR-100)	17%	41%*	48%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

** $p < 0,02$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor, 43% bolesnika koji su primali dozu održavanja adalimumaba imalo je klinički odgovor do 12. tjedna u odnosu na 30% u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana ne daje bitno veći postotak odgovora (vidjeti dio 4.2).

117/276 bolesnika iz ispitivanja CD I i 272/777 bolesnika iz ispitivanja CD II i III praćeno je tijekom najmanje 3 godine otvorene terapije adalimumabom. 88 odnosno 189 bolesnika nastavilo je biti u kliničkoj remisiji. Klinički odgovor (CR-100) se održao u 102 odnosno 233 bolesnika.

Kvaliteta života

U 4. tjednu ispitivanja CD I i CD II, u bolesnika koji su randomizirani za primanje adalimumaba 80/40 mg i adalimumaba 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na skupinu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 56. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost višestrukih doza adalimumaba ispitivane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa srednje teškim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3).

U ispitivanju UC-I, 390 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su tako da primaju ili placebo u nultom tjednu i u drugom tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu ili adalimumab u dozi 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu. Nakon drugog tjedna, bolesnici u obje skupine liječene adalimumabom primali su 40 mg svaki drugi tjedan. Klinička remisija (definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmom tjednu.

U ispitivanju UC-II, 248 bolesnika primalo je adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu, 80 mg u drugom tjednu i zatim 40 mg svaka dva tjedna, a 246 bolesnika primalo je placebo. Klinički rezultati ocjenjivali su se radi određivanja indukcije remisije u osmom tjednu i održavanja remisije u 52. tjednu.

Bolesnici koji su primili indukciju adalimumabom u dozi od 160/80 mg u osmom su tjednu postigli kliničku remisiju u značajno većem postotku u odnosu na placebo i u ispitivanju UC-I (18%, odnosno 9%, $p = 0,031$) i u ispitivanju UC-II (17%, odnosno 9%, $p = 0,019$). U ispitivanju UC-II, među onima koji su uz adalimumab bili u remisiji u osmom tjednu, njih 21/41 (51%) bilo je u remisiji u 52. tjednu.

Rezultati za ukupnu populaciju iz ispitivanja UC-II prikazani su u Tablici 23.

Tablica 23. Odgovor, remisija i cijeljenje sluznice u ispitivanju UC-II (postotak bolesnika)

	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan
52. tjedan	N = 246	N = 248
Klinički odgovor	18%	30%*
Klinička remisija	9%	17%*
Cijeljenje sluznice	15%	25%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. i 52. tjedan		
Održani odgovor	12%	24%**
Održana remisija	4%	8%*
Održano cijeljenje sluznice	11%	19%*

Klinička remisija je Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1 ;

Klinički odgovor je postignut ako je ostvareno smanjenje Mayo rezultata u odnosu na početne vrijednosti od ≥ 3 boda i $\geq 30\%$, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. rectal bleeding subscore, RBS] od ≥ 1 ili apsolutni RBS od 0 ili 1;

* $p < 0,05$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

** $p < 0,001$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Od bolesnika koji su imali odgovor u 8. tjednu, 47% ih je postiglo klinički odgovor, 29% ih je bilo u remisiji, a 41% je imalo zacjeljivanje sluznice, dok ih je u 52. tjednu 20% bilo u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana.

Oko 40% bolesnika u ispitivanju UC-II nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a infliksimabom. Djelotvornost adalimumaba je u tih bolesnika smanjena u odnosu na bolesnike koji nisu prethodno liječeni antagonistima TNF-a. Među bolesnicima koji nisu imali uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistima TNF-a remisiju je u 52. tjednu postiglo 3% u skupini koja je primala placebo i 10% u skupini koja je primala adalimumab.

Bolesnici iz ispitivanja UC-I i UC-II imali su mogućnost prijeći u otvoreni dugotrajni produžetak ispitivanja (UC III). Nakon 3 godine terapije adalimumabom, 75% (301/402) je i dalje bilo u kliničkoj remisiji prema djelomičnom Mayo rezultatu.

Stope hospitalizacije

Tijekom 52 tjedna ispitivanja UC-I i UC-II, zamijećene su niže stope hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija povezanih s UC-om u skupini liječenoj adalimumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Broj hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka u skupini liječenoj adalimumabom bio je 0,18 po bolesnik-godini u odnosu na 0,26 po bolesnik-godini u skupini koja je primala placebo, a odgovarajuće vrijednosti za hospitalizaciju povezanu s UC-om bile su 0,12 po bolesnik-godini u odnosu na 0,22 po bolesnik-godini.

Kvaliteta života

U ispitivanju UC-II liječenje adalimumabom rezultiralo je poboljšanjem rezultata upitnika o upalnoj bolesti crijeva (IBDQ).

Uveitis

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u odraslih bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući bolesnike s izoliranim anteriornim uveitisom, u dvama randomiziranim, dvostruko maskiranim, placebo kontroliranim ispitivanjima (UV I i II). Bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, nakon koje je slijedila doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Bila je dopuštena istodobna primjena stabilnih doza jednog nebiološkog imunosupresiva.

Ispitivanje UV I ocjenjivalo je 217 bolesnika s aktivnim uveitisom unatoč liječenju kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 60 mg/dan). Svi su bolesnici pri uključivanju u ispitivanje 2 tjedna primali standardiziranu dozu prednizona od 60 mg/dan, nakon čega je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze, uz potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 15. tjedna.

Ispitivanje UV II ocjenjivalo je 226 bolesnika s neaktivnim uveitisom kojima je na početku ispitivanja za kontrolu bolesti bilo potrebno kronično liječenje kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 35 mg/dan). Nakon toga je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze i potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 19. tjedna.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u oba ispitivanja bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Neuspjeh liječenja definirao se višekomponentnim ishodom koji se temeljio na upalnim korioretinalnim i/ili upalnim retinalnim vaskularnim lezijama, stupnju prema broju stanica u prednjoj očnoj komori (engl. *anterior chamber [AC] cell grade*), stupnju prema замуćenju staklovine (engl. *vitreous haze [VH] grade*) te najboljoj korigiranoj oštrocini vida (engl. *best corrected visual acuity, BCVA*).

Bolesnici koji su dovršili ispitivanja UV I i UV II zadovoljavali su kriterije za uključivanje u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja čije je planirano vrijeme trajanja bilo 78 tjedana. Bolesnici su smjeli nastaviti liječenje ispitivanim lijekom nakon 78. tjedna do trenutka kada im je omogućen pristup adalimumabu.

Klinički odgovor

Rezultati iz obaju ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 24). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 2).

Tablica 24. Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	95% CI za HR ^a	P-vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	95% CI za HR ^a	P-vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

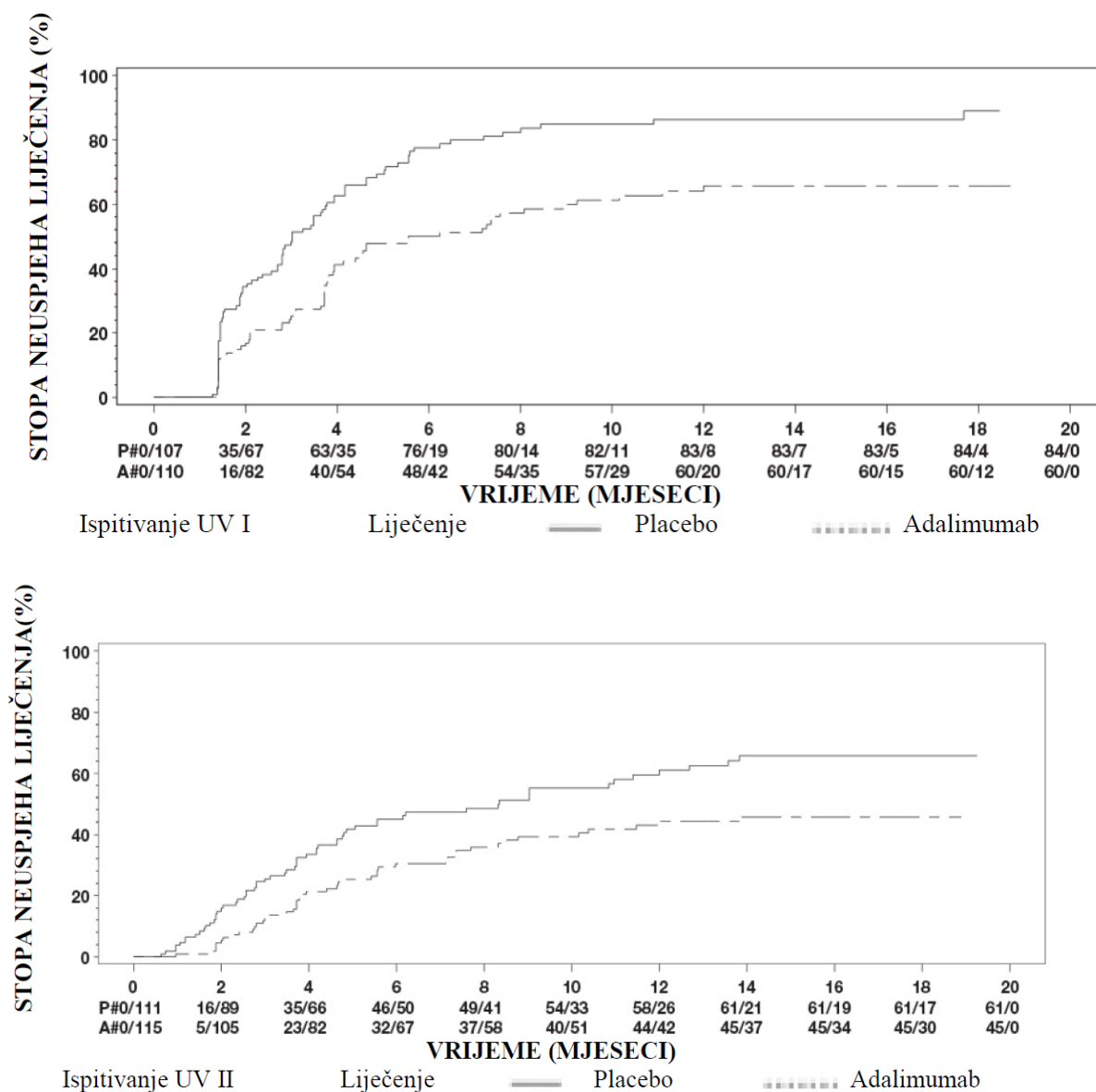
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

^a HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

^b Dvostrana P-vrijednost iz log rang testa.

^c NP = ne može se procijeniti. Manje od polovice bolesnika pod rizikom imalo je događaj.

Slika 2. Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II)



Napomena: P# = Placebo (broj događaja/broj bolesnika pod rizikom); A# = Adalimumab (broj događaja/broj bolesnika pod rizikom).

U ispitivanju UV I primijećene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placeba za svaku komponentu neuspjeha liječenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike primijećene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponentne brojčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 424 ispitanika uključena u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja UV I i UV II, 60 ispitanika nije zadovoljavalo kriterije (npr. zbog odstupanja ili zbog komplikacija koje su se razvile kao posljedica dijabetičke retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i stoga nisu bili uključeni u primarnu analizu djelotvornosti. Od preostala 364 bolesnika, 269 ocjenjivih bolesnika (74%) sudjelovalo je u otvorenom liječenju adalimumabom tijekom 78 tjedana. Prema pristupu utemeljenom na opaženim podacima, u 216 (80,3%) bolesnika bolest je bila u mirovanju (bez aktivnih upalnih lezija, stupanj prema broju stanica u prednjoj očnoj komori $\leq 0,5+$, stupanj prema zamućenju staklovine $\leq 0,5+$) uz istodobnu primjenu steroida u dozi od $\leq 7,5$ mg na dan, dok je u njih 178 (66,2%) bolest bila u mirovanju bez primjene steroida. U 78. tjednu BCVA se ili poboljšao ili održao na istoj razini (pogoršanje za < 5 slova) u 88,6% očiju. Podaci koji su dobiveni nakon 78. tjedna uglavnom su bili usklađeni s ovim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon 78. tjedna. Sveukupno, među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju, njih 18% to je učinilo zbog štetnih događaja, a njih 8% zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvaliteta života

U oba su se klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 određivali ishodi s obzirom na funkcioniranje povezano s vidom koje su prijavljivali bolesnici. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumabu, a srednje vrijednosti razlike bile su statistički značajne za opći vid, bol u oku, vid na blizinu, mentalno zdravlje i ukupan rezultat u ispitivanju UV I te za opći vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Učinci povezani s vidom koji nisu brojčano išli u prilog adalimumabu bili su učinci na vid u boji u ispitivanju UV I, odnosno učinci na vid u boji, periferni vid i vid na blizinu u ispitivanju UV II.

Imunogenost

Tijekom liječenja adalimumabom mogu se razviti protutijela na adalimumab. Stvaranje protutijela na adalimumab povezano je s bržim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba. Nema očite korelacije prisutnosti protutijela na adalimumab s pojavom štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

pJIA-I

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4 do 17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jednu koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i onu koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX skupini ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dva tjedna prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze NSAIL-ova i/ili prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m² adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz

16 tjedana. Raspodjela bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u Tablici 25.

Tablica 25. Raspodjela bolesnika prema dobi i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja

Dobne skupine	Početni broj bolesnika, n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Bolesnici koji su u 16. tjednu pokazali pedijatrijski odgovor ACR 30 (*American College of Rheumatology 30*) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primati ili 24 mg/m² adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz 32 tjedna ili do razbuktavanja bolesti. Razbuktavanje bolesti definiralo se kao pogoršanje za $\geq 30\%$ od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, prisutnošću ≥ 2 aktivna zgloba i poboljšanjem za $> 30\%$ u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna ili nakon razbuktavanja bolesti bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja.

Tablica 26. Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA

Skupina	MTX		Bez MTX-a	
Faza				
Otvorena uvodna – 16 tjedana				
Pedijatrijski odgovor ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Ishodi za djelotvornost				
Dvostruko slijepa – 32 tjedna	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Razbuktavanje bolesti na kraju razdoblja od 32 tjedna ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Medijan vremena do razbuktavanja bolesti	> 32 tjedna	20 tjedana	> 32 tjedna	14 tjedana

^a Pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 tjedana bili su značajno veći nego u skupini koja je uzimala placebo

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Među bolesnicima koji su imali odgovor u 16. tjednu ($n = 144$), pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70/90 održali su se i do šest godina u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su uzimali adalimumab tijekom cijeloga ispitivanja. Ukupno je 19 ispitanika, od kojih 11 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 4 do 12 godina i 8 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 13 do 17 godina, liječeno 6 ili više godina.

Ukupni odgovori uglavnom su bili bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela uz kombiniranu terapiju adalimumabom i metotreksatom nego uz monoterapiju adalimumabom. Uzimajući to u obzir, preporučuje se da se adalimumab daje u kombinaciji s metotreksatom, a u monoterapiji samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

pJIA II

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju koje je uključivalo 32 djece (u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i više i tjelesne težine manje od 15 kg) s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim JIA. Bolesnici su primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba, do maksimalne doze od 20 mg, svaki drugi tjedan kao pojedinačnu dozu s.c. injekcijom kroz najmanje 24 tjedna. Tijekom ispitivanja, većina ispitanika je istodobno uzimala metotreksat, a manje njih je prijavilo primjenu kortikosteroida ili NSAIL-a.

U 12. i 24. tjednu, pedijatrijski odgovor ACR30 bio je 93,5%, odnosno 90,0%, što je utvrđeno na temelju zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. tjednu bio je 90,3%/61,3%/38,7%, odnosno 83,3%/73,3%/36,7%. Među onima koji su odgovorili na terapiju (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. tjednu (n = 27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 tjedana u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab kroz ovo razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje je uključivalo 46 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) s umjerenim artritismom povezanim s entezitisom. Bolesnici su bili randomizirani i primali su ili 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg ili placebo svaki drugi tjedan tijekom 12 tjedana. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje tijekom kojeg su bolesnici primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bila je postotna promjena broja aktivnih zglobova zahvaćenih artritismom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi smanjene pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost) od početka ispitivanja do 12. tjedna, koja je postignuta uz srednji postotak smanjenja od -62,6% (medijan postotka promjene -88,9%) u bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom u usporedbi s -11,6% (medijan postotka promjene -50,0%) u bolesnika u skupini koja je primala placebo. Poboljšanje rezultata za broj aktivnih zglobova zahvaćenih artritismom održalo se tijekom otvorenog razdoblja kroz 156 tjedana ispitivanja za 26 od 31 (84%) bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom koji su ostali u ispitivanju. Iako nije statistički značajno, većina bolesnika pokazala je kliničko poboljšanje sekundarnih mjera ishoda kao što su broj mjesta zahvaćenih entezitisom, broj osjetljivih zglobova, broj otečenih zglobova, pedijatrijski odgovor ACR 50 i pedijatrijski odgovor ACR 70.

Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao PGA rezultat od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od $> 20\%$ ili zahvaćenost površine tijela od $> 10\%$ uz vrlo debele lezije ili PASI rezultat od ≥ 20 ili ≥ 10 uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili šaka/stopala) u kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolirana topikalnom terapijom i helioterapijom ili fototerapijom.

Bolesnici su primali adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 40 mg), 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 20 mg) ili metotreksat u dozi od 0,1 - 0,4 mg/kg jednom tjedno (do najviše 25 mg). U 16. tjednu, pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) postigao je veći broj bolesnika randomiziranih za liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg nego onih randomiziranih za primanje doze od 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan ili za liječenje MTX-om.

Tablica 27. Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u 16. tjednu

	MTX^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: bez bolesti/minimalno ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

U bolesnika koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno', liječenje je prekinuto tijekom razdoblja do najviše 36 tjedana te se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stupnja). Bolesnici su zatim ponovno započeli liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom dodatnih 16 tjedana, a stope odgovora primijećene tijekom ponovnog liječenja bile su slične onima prethodno zabilježenima tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja: odgovor PASI 75 postiglo je 78,9% (15 od 19 ispitanika), a PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' njih 52,6% (10 od 19 ispitanika).

U otvorenom razdoblju ispitivanja, odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' održali su se tijekom dodatna 52 tjedna, bez novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

Adolescentni gnojni hidradenitis

Nisu provedena klinička ispitivanja s adalimumabom u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Djelotvornost adalimumaba u liječenju adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom predviđa se na temelju dokazane djelotvornosti i povezanosti izloženosti i odgovora u odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom kao i vjerojatnosti da su tijekom bolesti, patofiziologija i učinci lijeka u suštini slični kao u odraslih osoba pri istim razinama izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji s gnojnim hidradenitisom temelji se na sigurnosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (vidjeti dio 5.2).

Crohnova bolest u djece

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju indukcijske terapije i terapije održavanja dozama ovisnim o tjelesnoj težini (< 40 kg ili ≥ 40 kg) u 192 pedijatrijska ispitanika u dobi između (i uključujući) 6 i 17 godina s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću (engl. *Crohn's disease*, CD), definiranom rezultatom prema Indeksu aktivnosti Crohnove bolesti u djece (engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Bolesnici su bili pogodni za ispitivanje ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Sudjelovati su mogli i bolesnici koji su izgubili odgovor na prethodno liječenje infliksimabom ili koji ga nisu podnosili.

Svi ispitanici su primali otvorenu indukcijsku terapiju u dozi određenoj prema njihovoj početnoj tjelesnoj težini: 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu za ispitanike tjelesne težine ≥ 40 kg, odnosno 80 mg i 40 mg za ispitanike tjelesne težine < 40 kg.

U četvrtom tjednu su ispitanici randomizirani u omjeru 1:1 na temelju njihove tjelesne težine u tom trenutku za liječenje niskom dozom ili standardnom dozom održavanja, kako je prikazano u Tablici 28.

Tablica 28. Režim održavanja

Tjelesna težina bolesnika	Niska doza	Standardna doza
< 40 kg	10 mg svaki drugi tjedan	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	20 mg svaki drugi tjedan	40 mg svaki drugi tjedan

Rezultati djelotvornosti

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je klinička remisija u 26. tjednu, definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10 .

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definirano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u Tablici 29. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 30.

Tablica 29. Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece – PCDAI klinička remisija i odgovor

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 93	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 95	P vrijednost*
26. tjedan			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
52. tjedan			
Klinička remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klinički odgovor	41,9%	28,4%	0,038

* p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom

Tablica 30. Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece – prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan	P vrijednost¹
Prekinuta primjena kortikosteroida	N = 33	N = 38	
26. tjedan	84,8%	65,8%	0,066
52. tjedan	69,7%	60,5%	0,420
Prekinuta primjena imunomodulatora²	N = 60	N = 57	
52. tjedan	30,0%	29,8%	0,983
Remisija fistula³	N = 15	N = 21	
26. tjedan	46,7%	38,1%	0,608
52. tjedan	40,0%	23,8%	0,303

¹ p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom

² Imunosupresivna terapija mogla se obustaviti samo u 26. tjednu ili kasnije, prema slobodnoj procjeni ispitivača ako je ispitanik ispunio kriterij kliničkog odgovora

³ definirano kao zatvaranje svih fistula iz kojih se na početku cijedio sadržaj, održano kroz barem 2 uzastopna posjeta nakon početka liječenja

U obje skupine su zabilježena statistički značajna povećanja (poboljšanja) indeksa tjelesne mase i brzine rasta u 26. i 52. tjednu u odnosu na početne vrijednosti.

Također su u obje skupine u odnosu na početne vrijednosti zabilježena statistički i klinički značajna poboljšanja parametara kvalitete života (uključujući IMPACT III).

Stotinu bolesnika (n = 100) iz ispitivanja pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću (engl. *Paediatric CD Study*) nastavilo je sudjelovanje u otvorenom dugotrajnom produžetku ispitivanja. Nakon 5 godina terapije adalimumabom, 74,0% (37/50) od 50 bolesnika koji su ostali u ispitivanju i dalje je bilo u kliničkoj remisiji dok je 92,0% (46/50) bolesnika i dalje imalo klinički odgovor prema PCDAI rezultatu.

Ulcerozni kolitis u djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u 93 pedijatrijska bolesnika u dobi od 5 do 17 godina s umjerenim do teškim oblikom ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3 boda, potvrđen centralno očitanim rezultatima endoskopije) koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor ili nisu podnosili konvencionalnu terapiju. Oko 16% bolesnika u ispitivanju nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a. Bolesnicima koji su primali kortikosteroide pri uključivanju bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida nakon 4. tjedna.

U indukcijskom razdoblju ispitivanja 77 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 3:2 za primanje dvostruko slijepog liječenja adalimumabom u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ili u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu te placeba u 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu. Obje su skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu. Nakon izmjene i dopune plana ispitivanja, preostalih 16 bolesnika koji su se uključili u indukcijsko razdoblje primilo je otvoreno liječenje adalimumabom u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu.

U 8. tjednu 62 bolesnika koja su pokazala klinički odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu (engl. *Partial Mayo Score*, PMS; definiran kao smanjenje PMS-a ≥ 2 boda i $\geq 30\%$ u odnosu na početne vrijednosti) ravnomjerno su randomizirana za primanje dvostruko slijepog liječenja održavanja adalimumabom u dozi od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan ili doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan. Prije izmjene i dopune plana ispitivanja 12 dodatnih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor prema PMS-u randomizirano je za primanje placeba, no nije uključeno u potvrdnu analizu djelotvornosti.

Razbuktavanje bolesti definirano je kao povećanje PMS-a od barem 3 boda (za bolesnike s PMS-om od 0 do 2 u 8. tjednu), barem 2 boda (za bolesnike s PMS-om od 3 do 4 u 8. tjednu) ili barem 1 bod (za bolesnike s PMS-om od 5 do 6 u 8. tjednu).

Bolesnici koji su ispunili kriterije za razbuktavanje bolesti u 12. tjednu ili kasnije, randomizirani su za primanje ponovne indukcijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) ili doze od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) i nakon toga su nastavili primati svoje doze prema režimu održavanja.

Rezultati djelotvornosti

Koprimarne mjere ishoda ispitivanja bile su klinička remisija prema PMS-u (definirana kao $\text{PMS} \leq 2$ bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 8. tjednu i klinička remisija prema ukupnom Mayo rezultatu (engl. *Full Mayo Score*, FMS) (definirana kao rezultat Mayo ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 52. tjednu u bolesnika koji su postigli klinički odgovor prema PMS-u u 8. tjednu.

Stope kliničke remisije prema PMS-u u 8. tjednu za pojedine dvostruko slijepe indukcijske skupine bolesnika koje su primale adalimumab prikazane su u Tablici 31.

Tablica 31. Klinička remisija prema PMS-u u 8. tjednu

	Adalimumab^a Maksimalno 160 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu N = 47
Klinička remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) 2. tjednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^c Ne uključujući otvorenu induksijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu Napomena 1: obje su induksijske skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu Napomena 2: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. tjednu smatralo se da nisu ispunili mjeru ishoda		

U 52. tjednu klinička remisija prema FMS-u u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinički odgovor prema FMS-u (definiran kao smanjenje rezultata Mayo ≥ 3 boda i $\geq 30\%$ u odnosu na početne vrijednosti) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, cijeljenje sluznice prema FMS-u (definirano kao Mayo endoskopski rezultat ≤ 1) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinička remisija prema FMS-u u bolesnika u remisiji u 8. tjednu i udio ispitanika s remisijom bez kortikosteroida prema FMS-u u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu procijenjeni su za bolesnike koji su primali adalimumab u dvostruko slijepim dozama održavanja od maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan (0,6 mg/kg) i 40 mg svaki tjedan (0,6 mg/kg) (Tablica 32).

Tablica 32. Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu

	Adalimumab^a Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31	Adalimumab^b Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31
Klinička remisija u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinički odgovor u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Cijeljenje sluznice u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinička remisija u bolesnika u remisiji prema PMS-u u 8. tjednu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisija bez kortikosteroida u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan ^c U bolesnika koji su na početku ispitivanja primali istodobnu terapiju kortikosteroidima Napomena: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 52. tjednu ili koji su randomizirani za ponovno induksijsko liječenje ili liječenje održavanja smatralo se da nemaju odgovora za mjere ishoda u 52. tjednu		

Dodatne istraživačke mjere ishoda djelotvornosti uključivale su klinički odgovor prema indeksu aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity*

Index, PUCAI) (definiran kao smanjenje rezultata PUCAI ≥ 20 bodova u odnosu na početne vrijednosti) i kliničku remisiju prema PUCAI-u (definirana kao PUCAI < 10) u 8. i 52. tjednu (Tablica 33).

Tablica 33. Rezultati istraživačkih mjera ishoda prema PUCAI-u

	8. tjedan	
	Adalimumab^a Maksimalno 160 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30	Adalimumab^{b,c} Maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu N = 47
Klinička remisija prema PUCAI-u	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinički odgovor prema PUCAI-u	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. tjedan	
	Adalimumab^d Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31	Adalimumab^e Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31
Klinička remisija prema PUCAI-u u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinički odgovor prema PUCAI-u u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^c Ne uključujući otvorenu induksijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan Napomena 1: obje su induksijske skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu Napomena 2: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. tjednu smatralo se da nisu ispunili mjere ishoda Napomena 3: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 52. tjednu ili koji su randomizirani za ponovno induksijsko liječenje ili liječenje održavanja smatralo se da nemaju odgovora za mjere ishoda u 52. tjednu		

Među bolesnicima koji su liječeni adalimumabom i koji su primili ponovno induksijsko liječenje tijekom razdoblja održavanja, 2/6 (33%) postiglo je klinički odgovor prema FMS-u u 52. tjednu.

Kvaliteta života

U skupinama liječenim adalimumabom zabilježena su klinički značajna poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti u rezultatima IMPACT III upitnika i u rezultatima upitnika o radnoj učinkovitosti i smetnjama u radu (engl. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) kojeg su popunjavali njevodatelji.

Klinički značajno povećanje (poboljšanje) brzine rasta u odnosu na početne vrijednosti primijećeno je za skupine liječene adalimumabom, a klinički značajno povećanje (poboljšanje) indeksa tjelesne mase u odnosu na početne vrijednosti zabilježeno je u ispitanika koji su primali visoku dozu održavanja od maksimalno 40 mg (0,6 mg/kg) svaki tjedan.

Uveitis u djece

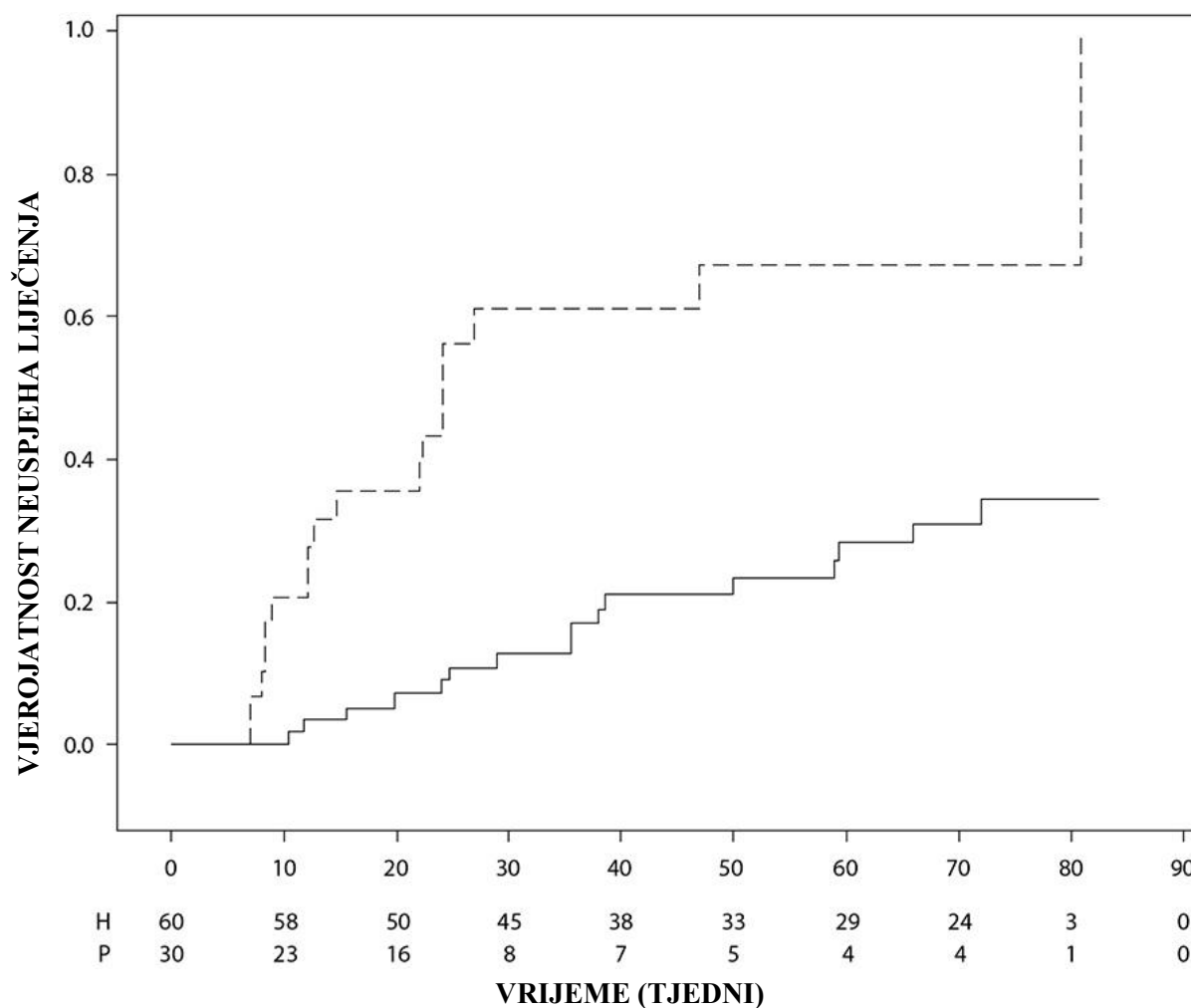
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriorni uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana liječenja metotreksatom. Bolesnici su primali ili placebo ili 20 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine < 30 kg) odnosno 40 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine $\geq$ 30 kg) svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Kriteriji koji su određivali neuspjeh liječenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja upale oka, djelomično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih popratnih očnih bolesti ili pogoršanje popratnih očnih bolesti, nedopuštena istodobna primjena drugih lijekova te prekid liječenja na dulje razdoblje.

Klinički odgovor

Adalimumab je značajno odgodio vrijeme do neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 3, $P < 0,0001$ iz log-rang testa). Medijan vremena do neuspjeha liječenja iznosio je 24,1 tjedan u ispitanika koji su primali placebo, dok se u ispitanika liječenih adalimumabom medijan vremena do neuspjeha liječenja nije mogao procijeniti jer je do neuspjeha liječenja došlo u manje od polovice tih ispitanika. Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspjeha liječenja za 75% u odnosu na placebo, što pokazuje omjer hazarda (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Slika 3. Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanju liječenja uveitisa u djece



Liječenje

----- Placebo

———— Adalimumab

Napomena: P = Placebo (broj bolesnika pod rizikom); H = adalimumab (broj bolesnika pod rizikom).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 40 mg, adalimumab se sporo apsorbira i raspodjeljuje, a vršne koncentracije u serumu postižu se približno 5 dana nakon primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba procijenjena nakon primjene jednokratne supkutane doze od 40 mg bila je 64% u tri ispitivanja provedena s referentnim lijekom. Nakon pojedinačnih intravenskih doza koje su se kretale od 0,25 do 10 mg/kg, koncentracije su bile proporcionalne dozi. Nakon primjene doza od 0,5 mg/kg (~40 mg) klirens je bio u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V_{ss}) je iznosio od 5 do 6 litara. Srednji poluvijek u terminalnoj fazi iznosi približno dva tjedna. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tekućini nekolicine bolesnika s reumatoidnim artritisom iznosile su 31-96% koncentracija u serumu.

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom srednje vrijednosti najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže bile su približno 5 µg/ml (bez istodobne primjene metotreksata), odnosno 8 do 9 µg/ml (uz metotreksat). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se uglavnom razmjerno dozi nakon supkutane primjene 20, 40 i 80 mg svaka dva tjedna, odnosno svakog tjedna.

Nakon primjene 24 mg/m² (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) u dobi od 4 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene od 20. do 48. tjedna) bila je 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

U bolesnika s poliartrikularnim JIA u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i starijih i tjelesne težine manje od 15 kg, nakon primjene 24 mg/m² adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m² (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene u 24. tjednu) bila je 8,8 ± 6,6 µg/ml za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 11,8 ± 4,3 µg/ml uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon supkutane primjene adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan u odraslih bolesnika s ne-radiografskim aksijalnim spondiloartritisom, srednja vrijednost (± SD) ravnotežne koncentracije u 68. tjednu bila je 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U odraslih bolesnika sa psorijazom, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bila je 5 µg/ml tijekom primjene monoterapije dozom adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan.

Nakon supkutano primijenjene doze od 0,8 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom, srednja vrijednost ± SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Nakon primjene adalimumaba u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu u odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom, najniže koncentracije adalimumaba u serumu u 2. i 4. tjednu iznosile su približno 7 do 8 µg/ml. Kada se adalimumab primjenjivao u dozi od 40 mg svaki tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od 12. do 36. tjedna iznosila je približno 8 do 10 µg/ml.

Izloženost adalimumabu u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama u drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza u djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest u djece i artritis povezan s entezitisom). Preporučeni režim doziranja za adolescente s gnojnim hidradenitisom je 40 mg svaki drugi tjedan. Budući da veličina tijela može utjecati na izloženost adalimumabu, adolescenti s većom tjelesnom težinom u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od primjene preporučene doze za odrasle od 40 mg svaki tjedan.

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, nakon udarne doze od 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 40 mg u drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 5,5 µg/ml, odnosno 12 µg/ml ako je udarna doza bila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, prosječna najniža koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 7 µg/ml.

U pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću, otvorena indukcijska doza adalimumaba bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nultom, odnosno drugom tjednu, ovisno o graničnoj vrijednosti za tjelesnu težinu od 40 kg. U četvrtom su tjednu bolesnici na temelju tjelesne težine randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je dobivala standardnu dozu (40/20 mg svaki drugi tjedan) ili nisku dozu (20/10 mg svaki drugi tjedan) kao terapiju održavanja. Srednje vrijednosti (±SD) najnižih

koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu bile su $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg (160/80 mg) i $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u bolesnika tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

U bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su $9,5 \pm 5,6$ µg/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i $3,5 \pm 2,2$ µg/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa svaka dva tjedna na svaki tjedan, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, tjedno) i $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, tjedno).

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s ulceroznim kolitisom, nakon udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 12 µg/ml. U bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 8 µg/ml.

Nakon supkutane primjene doze određene na temelju tjelesne težine od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je $5,01 \pm 3,28$ µg/ml u 52. tjednu. Za bolesnike koji su primali 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan, srednja vrijednost ($\pm$ SD) najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je $15,7 \pm 5,60$ µg/ml u 52. tjednu.

U odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu i zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 – 10 µg/ml.

Izloženost adalimumabu u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama u drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza u djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest u djece i artritis povezan s entezitisom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primjene udarne doze u djece u dobi od < 6 godina. Predviđene razine izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Populacijskim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je usporediva izloženost adalimumabu i djelotvornost adalimumaba u bolesnika liječenih s 80 mg svaki drugi tjedan i u onih liječenih s 40 mg svaki tjedan (uključujući odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom, gnojnim hidradenitisom, ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću ili psorijazom, bolesnike s adolescentnim gnojnim hidradenitisom, i pedijatrijske bolesnike ≥ 40 kg s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje u pedijatrijskoj populaciji

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), utvrđena je veza između plazmatskih koncentracija i odgovora PedACR 50. Prividna plazmatska koncentracija adalimumaba uz koju se postiže polovica maksimalne vjerojatnosti za odgovor PedACR 50 (EC50) bila je 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno'. S povećanjem koncentracija adalimumaba povećavale su se i stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata 'bez bolesti' ili 'minimalno', u oba slučaja uz sličan prividan EC50 od približno 4,5 µg/ml (95% CI: 0,4-47,6 odnosno 1,9-10,5).

Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti provedena na makaki majmunima s dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9-17 majmuna u skupini) nisu pokazala znakove oštećenja fetusa uslijed primjene adalimumaba. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala ni standardna procjena toksičnosti za plodnost i postnatalne toksičnosti adalimumaba zbog nepostojanja odgovarajućih modela za protutijelo s ograničenom križnom reaktivnošću s TNF-om glodavaca, odnosno stvaranjem neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-laktatna kiselina
Saharoza
Polisorbat 80
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25 °C u trajanju do 14 dana. Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu se mora zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 14 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,2 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I), s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom od nehrđajućeg čelika sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranje od 1 napunjene štrcaljke.

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,4 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I), s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom od nehrđajućeg čelika sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranje od 1, 2 ili višestruko pakiranje od 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,8 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I), s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom od nehrđajućeg čelika sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranje od 1, 2 ili višestruko pakiranje od 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

0,4 ml otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici za upotrebu bolesnika koja sadrži napunjenu štrcaljku (staklo tipa I). Brizgalica je jednokratna, ručna, mehanička naprava za injiciranje. Pokrov igle napunjene brizgalice napravljen je od sintetičke gume.

Pakiranje od 1, 2 ili višestruko pakiranje od 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih brizgalica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

0,8 ml otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici za upotrebu bolesnika koja sadrži napunjenu štrcaljku (staklo tipa I). Brizgalica je jednokratna, ručna, mehanička naprava za injiciranje. Pokrov igle napunjene brizgalice napravljen je od sintetičke gume.

Pakiranje od 1, 2 ili višestruko pakiranje od 3 (3 pakiranja od 1) napunjene brizgalice.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/16/1164/010 – pakiranje s 1 štrcaljkom

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/16/1164/011 – pakiranje s jednom štrcaljkom

EU/1/16/1164/012 – pakiranje s dvije štrcaljke

EU/1/16/1164/013 – višestruko pakiranje sa 6 (3x2) štrcaljki

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/16/1164/017 – pakiranje s jednom štrcaljkom

EU/1/16/1164/018 – pakiranje s dvije štrcaljke

EU/1/16/1164/019 – višestruko pakiranje s 3 (3x1) štrcaljke

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/16/1164/014 – pakiranje s jednom brizgalicom

EU/1/16/1164/015 – pakiranje s dvije brizgalice

EU/1/16/1164/016 – višestruko pakiranje sa 6 (3x2) brizgalica

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/16/1164/020 – pakiranje s jednom brizgalicom

EU/1/16/1164/021 – pakiranje s dvije brizgalice

EU/1/16/1164/022 – višestruko pakiranje s 3 (3x1) brizgalice

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. prosinca 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČI ODGOVORANI ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORANI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
Sjedinjene Američke Države

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire, Co Dublin
Irska

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Kartica s podsjetnikom za bolesnika (odrasle i djecu) sadrži sljedeće ključne elemente

- infekcije, uključujući tuberkulozu
- rak
- problemi središnjeg živčanog sustava
- cijepljenje

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
20 mg/0,4 ml
1 napunjena štrcaljka.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 20 mg/0,4 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AMGEVITA 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
40 mg/0,8 ml
1 napunjena štrcaljka.
2 napunjene štrcaljke.
4 napunjene štrcaljke.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/002 pakiranje s jednom štrcaljkom

EU/1/16/1164/003 pakiranje s dvije štrcaljke

EU/1/16/1164/004 pakiranje s četiri štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

40 mg/0,8 ml

Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/005

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA MEĐUPAKIRANJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

40 mg/0,8 ml

2 napunjene štrcaljke. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/16/1164/005

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AMGEVITA 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

40 mg/0,8 ml

1 SureClick napunjena brizgalica.

2 SureClick napunjene brizgalice.

4 SureClick napunjene brizgalice.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/006 pakiranje s jednom brizgalicom

EU/1/16/1164/007 pakiranje s dvije brizgalice

EU/1/16/1164/008 pakiranje s četiri brizgalice

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA ZA NAPUNJENE BRIZGALICE (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

40 mg/0,8 ml

Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja od 2) SureClick napunjenih brizgalica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/009

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA MEĐUPAKIRANJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU ZA NAPUNJENE
BRIZGALICE (bez plavog okvira)**

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

40 mg/0,8 ml

2 SureClick napunjene brizgalice. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/009

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AMGEVITA 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg adalimumaba u 0,2 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
20 mg/0,2 ml
1 napunjena štrcaljka.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/010

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 20 mg/0,2 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AMGEVITA 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
40 mg/0,4 ml
1 napunjena štrcaljka.
2 napunjene štrcaljke.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/011 pakiranje s jednom štrcaljkom
EU/1/16/1164/012 pakiranje s dvije štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

40 mg/0,4 ml

Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/013

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA MEĐUPAKIRANJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

40 mg/0,4 ml

2 napunjene štrcaljke. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/16/1164/013

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AMGEVITA 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

40 mg/0,4 ml

1 SureClick napunjena brizgalica.

2 SureClick napunjene brizgalice.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/014 pakiranje s jednom brizgalicom
EU/1/16/1164/015 pakiranje s dvije brizgalice

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA ZA NAPUNJENE BRIZGALICE (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

40 mg/0,4 ml

Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja od 2) SureClick napunjenih brizgalica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/016

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA MEĐUPAKIRANJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU ZA NAPUNJENE
BRIZGALICE (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbat 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

40 mg/0,4 ml

2 SureClick napunjene brizgalice. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/016

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AMGEVITA 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 80 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
80 mg/0,8 ml
1 napunjena štrcaljka.
2 napunjene štrcaljke.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/017 pakiranje s jednom štrcaljkom
EU/1/16/1164/018 pakiranje s dvije štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 80 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

80 mg/0,8 ml

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/019

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA MEĐUPAKIRANJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 80 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbat 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

80 mg/0,8 ml

1 napunjena štrcaljka. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/16/1164/019

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AMGEVITA 80 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

80 mg/0,8 ml

1 SureClick napunjena brizgalica.

2 SureClick napunjene brizgalice.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/020 pakiranje s jednom brizgalicom
EU/1/16/1164/021 pakiranje s dvije brizgalice

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA ZA NAPUNJENE BRIZGALICE (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbat 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

80 mg/0,8 ml

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) SureClick napunjene brizgalice.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/022

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA MEĐUPAKIRANJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU ZA NAPUNJENE
BRIZGALICE (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbat 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

80 mg/0,8 ml

1 SureClick napunjena brizgalica. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1164/022

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AMGEVITA 80 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA.
Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AMGEVITA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA
3. Kako primjenjivati lijek AMGEVITA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek AMGEVITA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AMGEVITA i za što se koristi

AMGEVITA sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunosni (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

AMGEVITA je namijenjena liječenju upalnih bolesti opisanih u nastavku:

- reumatoidnog artritisa
- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa
- artritisa povezanim s entezitisom
- ankilozantnog spondilitisa
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa
- psorijatičnog artritisa
- plak psorijaze
- gnojnog hidradenitisa (*Hidradenitis suppurativa*)
- Crohnove bolesti
- ulceroznog kolitisa
- nezaraznog uveitisa

Djelatna tvar u lijeku AMGEVITA, adalimumab, ljudsko je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu za specifičnu ciljnu tvar.

Ciljna tvar za koju se veže adalimumab je protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNF α), koji sudjeluje u radu imunosnog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezanjem za TNF α , AMGEVITA smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

AMGEVITA je namijenjena liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, AMGEVITA se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

AMGEVITA usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

AMGEVITA se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Utvrdi li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, AMGEVITA se može primijeniti sama.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se obično prvi puta pojavljuju u djetinjstvu.

AMGEVITA je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih i artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 i starijih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, upalne su bolesti kralježnice.

AMGEVITA je namijenjena liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi, no ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek AMGEVITA kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upala zglobova povezana sa psorijazom.

AMGEVITA je namijenjena liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. AMGEVITA usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo raskidanje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

AMGEVITA je namijenjena liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. AMGEVITA se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina kod kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*) u odraslih i adolescenata

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična i često bolna upalna bolest kože. Simptomi mogu uključivati nodule (kvržice) koji su bolni na dodir i apscese (čireve) iz kojih može istjecati gnoj. Najčešće zahvaća specifične dijelove kože, poput područja ispod dojki i pazuha te područja na unutarnjem dijelu bedara, preponama i stražnjici. Na zahvaćenim mjestima mogu nastati i ožiljci.

AMGEVITA se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. AMGEVITA može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava.

AMGEVITA je namijenjena liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

AMGEVITA je namijenjena liječenju umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, možda će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne odgovorite dovoljno dobro, dobit ćete lijek AMGEVITA kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka.

AMGEVITA je namijenjena liječenju

- odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka.

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). AMGEVITA djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA

Nemojte primjenjivati lijek AMGEVITA:

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu, sepsu (infekciju krvi) ili neku drugu oportunističku infekciju (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunim sustavom) (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- Ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek AMGEVITA:

Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnom košu, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek AMGEVITA i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primате lijek AMGEVITA, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, ili druge oportunističke infekcije i sepsu koje, u rijetkim slučajevima, mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom AMGEVITA.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom AMGEVITA, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj **Kartici s podsjetnikom za bolesnika**. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao.
- Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste primili preventivnu terapiju za tuberkulozu.
- Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Putovanje / ponavljajuća infekcija

- Obavijestite svog liječnika ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivni HBV ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. AMGEVITA može u nositelja virusa uzrokovati reaktivaciju HBV-a. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunosti sustav, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.

Dob preko 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka AMGEVITA. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom AMGEVITA. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Operacije ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom kirurškom ili stomatološkom zahvatu, molimo da svog liječnika obavijestite o tome da primjenjujete lijek AMGEVITA. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom AMGEVITA.

Demijelinizirajuće bolesti

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti, poput multiple skleroze, odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek AMGEVITA donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cijepljenje

- Za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA ne smiju se primiti određena cjepiva jer sadrže žive, ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom AMGEVITA.
- Ako ste lijek AMGEVITA uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek AMGEVITA kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom AMGEVITA, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek AMGEVITA.

Povišena temperatura, modrice, krvarenje ili blijedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje Vam pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako imate povišenu temperaturu koju ne možete smanjiti, modrice ili ako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili nekim drugim TNF blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma (rak koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (rak koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga.
- Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora može se povećati ako primjenjujete lijek AMGEVITA. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i azatioprin ili 6-merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek AMGEVITA uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži javi nova tvorba ili ako se postojeća tvorba promijenila, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora

osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF primjerena za Vas.

Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom AMGEVITA može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

Kako bi se poboljšalo praćenje ovog lijeka, Vaš liječnik ili ljekarnik trebao bi zabilježiti naziv i broj serije lijeka kojeg ste dobili u Vašem zdravstvenom kartonu. I Vi također možete zabilježiti te podatke u slučaju da Vas se zatraže te informacije u budućnosti.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom AMGEVITA.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom mlađoj od 2 godine.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s plak psorijazom mlađoj od 4 godine.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom mlađoj od 6 godina.

Drugi lijekovi i AMGEVITA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

AMGEVITA se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), steroidima ili analgeticima, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

AMGEVITA se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka AMGEVITA.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- AMGEVITA se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.
- U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale lijek AMGEVITA tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale lijek AMGEVITA.
- AMGEVITA se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primete lijek AMGEVITA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek AMGEVITA (za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Upravljanje vozilima i strojevima

AMGEVITA može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka AMGEVITA može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

AMGEVITA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek AMGEVITA

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritismom, psorijatičnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza AS-a

AMGEVITA se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritismom iznosi 40 mg, a primjenjuje se kao pojedinačna doza svaki drugi tjedan.

Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka AMGEVITA. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, AMGEVITA se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom AMGEVITA, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 20 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s artritismom povezanim s entezitisom

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 20 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s plak psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike s plak psorijazom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek AMGEVITA morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s plak psorijazom

Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg

Preporučeno doziranje lijeka AMGEVITA je početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka AMGEVITA je početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*)

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku 4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg (u obliku 2 injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan, kako Vam je propisao Vaš liječnik. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom otopinom.

Adolescenti s gnojnim hidradenitisom u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka AMGEVITA je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije. Ako ne postignete zadovoljavajući odgovor na terapiju lijekom AMGEVITA u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, Vaš liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s Crohnovom bolešću

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Uobičajena početna doza lijeka je 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (2 injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati doziranje na 20 mg svaki tjedan.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine 40 kg ili više

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s ulceroznim kolitisom

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg (u obliku jedne injekcije od 40 mg) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navrš 18 godina dok primaju 40 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA je 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), a zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 80 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navrš 18 godina dok primaju 80 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek AMGEVITA onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek AMGEVITA mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunost sustav. AMGEVITA se može primjenjivati i sama.

Djeca i adolescenti s kroničnim nezaraznim uveitisom u dobi od 2 i više godina

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg

Uobičajena doza lijeka AMGEVITA je 20 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Uobičajena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

AMGEVITA se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Ako primijenite više lijeka AMGEVITA nego što ste trebali

Detaljne upute o ubrizgavanju lijeka AMGEVITA nalaze se u dijelu „Upute za primjenu”.

Ako slučajno primijenite lijek AMGEVITA češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite ga i obavijestiti da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek AMGEVITA

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka AMGEVITA morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek AMGEVITA

Odluku o prekidu primjene lijeka AMGEVITA potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prestanka primjene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti barem još 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka AMGEVITA.

Primijetite li bilo koji od dolje navedenih znakova alergijske reakcije ili zatajenja srca, odmah obavijestite svog liječnika:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otечeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, obavijestite svog liječnika što je prije moguće:

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju,
- osjećaj slabosti ili umora,
- kašalj,
- trnce,
- utrnulost,
- dvoslike,
- slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože, primjerice oteklinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojanih nuspojava, uočenih pri primjeni adalimumaba.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- bol u trbuhu,
- mučnina i povraćanje,
- osip,
- mišićno-koštana bol.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- kompresija korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtnje),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrice,
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (probavne tegobe, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,

- problemi sa bubrežima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina,
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oportunističke infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma),
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (rak kože),
- imunosni poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- nevoljno drhtanje,
- neuropatija,
- moždani udar,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- oticanje lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra,
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom koji može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoje srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (puknuće stijenke crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija hepatitisa B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunosnim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),

- Stevens-Johnsonov sindrom (po život opasna reakcija sa simptomima sličnim gripi i osipom s mjehurićima),
- oteklina lica povezana s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože);
- lihenoidne kožne reakcije (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom ljudskim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži,
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću),
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita u krvi,
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotutijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- niska razina leukocita, eritrocita i trombocita.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek AMGEVITA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena štrcaljka lijeka AMGEVITA može se čuvati na temperaturi najviše do 25 °C u razdoblju do 14 dana. Napunjenu štrcaljku morate zaštititi od svjetlosti i morate je baciti ako nije iskorištena u roku od 14 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AMGEVITA sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine ili 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako AMGEVITA izgleda i sadržaj pakiranja

AMGEVITA je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

Svako pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku od 20 mg za jednokratnu primjenu (sa žutim klipom). Jedno pakiranje sadrži 1, 2, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki od 40 mg za jednokratnu primjenu (s plavim klipom).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

Proizvođač

Amgen Technology Ireland UC

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irska

Proizvođač
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

АМДЖЕН България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/FinlandAmgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

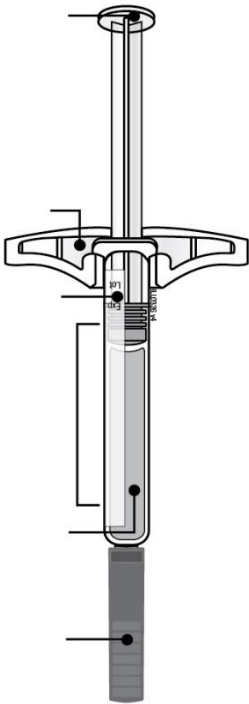
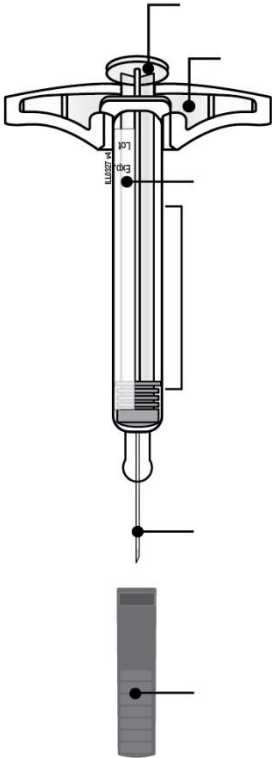
Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

Upute za primjenu:
 AMGEVITA napunjena štrcaljka za jednokratnu primjenu
 Za potkožnu (supkutanu) primjenu

Priručnik o dijelovima

Prije primjene	Nakon primjene
Klip Hvatište za prste Naljepnica i rok valjanosti Spremnik štrcaljke Lijek Pričvršćen zatvarač za iglu 	Upotrijebljeni klip Hvatište za prste Naljepnica i rok valjanosti Iskorišteni spremnik štrcaljke Iskorištena igla Skinut zatvarač igle 
Važno: Igla je unutra.	

Važno

Prije primjene AMGEVITA napunjene štrcaljke, pročitajte ove važne informacije:

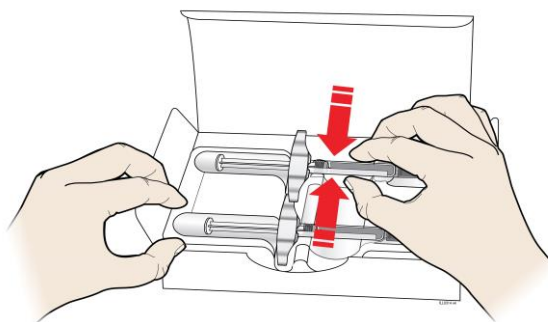
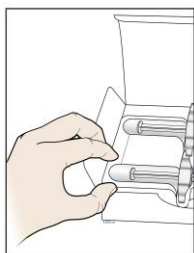
Primjena AMGEVITA napunjenih štrcaljki

- Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju ako niste prošli obuku od strane zdravstvenog radnika.
- **Nemojte** koristiti AMGEVITA napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdi površinu. Dio AMGEVITA napunjene štrcaljke može biti oštećen iako možda ne vidite oštećenje. Primijenite novu AMGEVITA napunjenu štrcaljku.

Korak 1: Priprema

- A.** Izvadite onoliko AMGEVITA napunjenih štrcaljki koliko vam je potrebno iz pakiranja.

Uhvatite spremnik štrcaljke kako biste izvadili štrcaljku iz podloge.



Postavite svoj prst ili palac na rub podloge kako biste ju pridržali dok vadite štrcaljku.

Uhvatite ovdje

Vratite u hladnjak originalnu kutiju s neiskorištenim štrcaljkama.

Zbog sigurnosti:

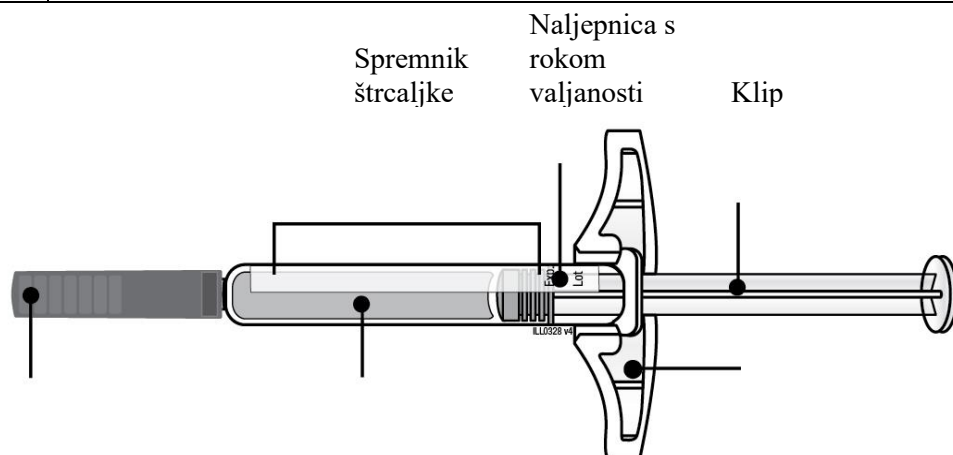
- **Ne** hvatajte klip.
- **Ne** hvatajte zatvarač igle.
- **Ne** uklanjajte zatvarač igle s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni injicirati.
- **Ne** uklanjajte hvatište za prste. To je dio štrcaljke.

Za ugodniju primjenu, ostavite štrcaljku na sobnoj temperaturi **15 do 30** minuta prije injiciranja.

- **Ne** vraćajte štrcaljku natrag u hladnjak nakon što je dosegla sobnu temperaturu.
- **Ne** pokušavajte ugrijati štrcaljku korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.
- **Ne** izlažite štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Ne** tresite štrcaljku.

Važno: Uvijek držite napunjenu štrcaljku za spremnik štrcaljke.

B. Pregledajte AMGEVITA napunjenu štrcaljku.



Uvijek držite štrcaljku za spremnik štrcaljke.

Provjerite da je lijek u štrcaljki bistar i bezbojan do blago žućkaste boje.

- Nemojte koristiti štrcaljku ako:
 - Lijek je mutan ili je promijenio boju ili sadrži pahuljice ili čestice.
 - Bilo koji dio napunjene štrcaljke izgleda napuknuto ili oštećeno.
 - Nedostaje zatvarač igle ili nije dobro pričvršćen.
 - Rok valjanosti naveden na naljepnici je istekao.

U svim slučajevima, upotrijebite novu štrcaljku.

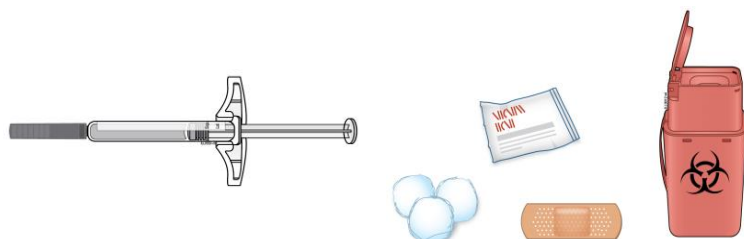
C. Prikupite sav pribor potreban za injiciranje.

Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

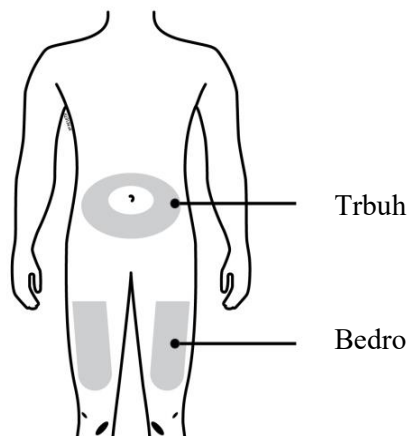
Na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu, položite novu napunjenu štrcaljku.

Također ćete trebati ostali pribor koji nije dio pakiranja:

- Alkoholne maramice
- Pamučnu vatu ili komad gaze
- Flaster
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta



D. Pripremite i očistite područje(a) injiciranja.



Možete odabrati:

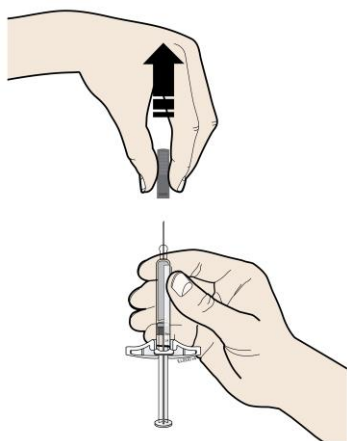
- Bedro
- Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka

Očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom. Pustite da se koža sama osuši.

- **Nemojte** dodirivati to područje prije injiciranja.
- Ako trebate koristiti isto područje injiciranja, pobrinite se da ne injicirate u isto mjesto kao i prethodni put.
 - **Nemojte** injicirati u područje gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injiciranje u područja s ožiljcima ili strijama.
- Ako imate psorijazu, izbjegavajte injiciranje u uzdignute, zadebljale, crvene i ljuskave dijelove kože ili lezije.

Korak 2: Pripremite se

E. Povucite zatvarač igle ravno i dalje od Vašeg tijela kada ste spremni za injiciranje.

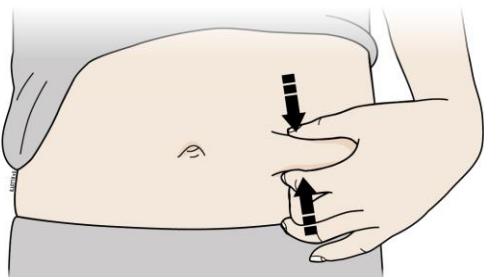


Normalno je vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle.

- **Nemojte** okretati ili savijati zatvarač igle.
- **Nemojte** vraćati zatvarač igle natrag na štrcaljku.
- **Nemojte** uklanjati zatvarač igle sa štrcaljke sve dok niste spremni injicirati.

Važno: Odložite zatvarač igle u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

F. Uhvatite područje injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu.

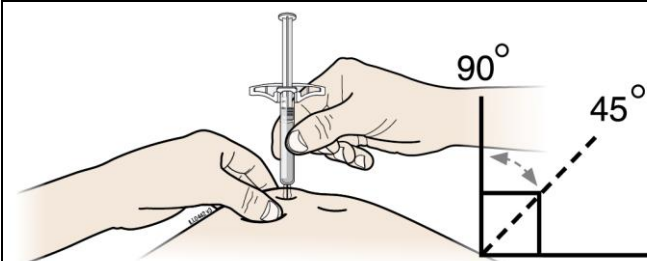


Čvrsto uhvatite nabor kože između palca i ostalih prstiju, kako biste dobili oko 5 centimetara široko područje.

Važno: Držite nabor kože za vrijeme injiciranja.

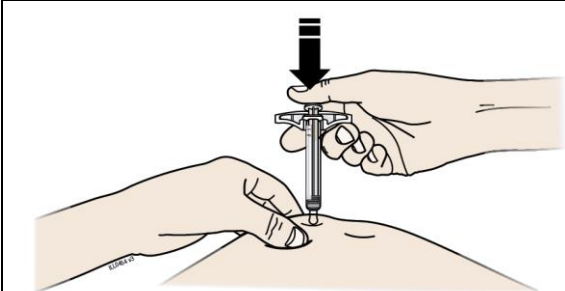
Korak 3: Injiciranje

G. Držite nabor kože. Uvedite iglu, s koje je uklonjen zatvarač, u kožu pod kutom od 45 do 90 stupnjeva.

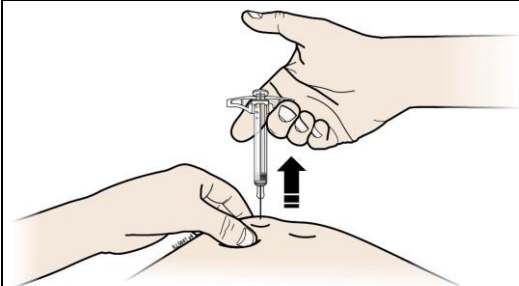


Nemojte stavljati prst na klip prilikom uvođenja igle.

H. Potisnite klip polaganim i postojanim pritiskom, sve do kraja dok se klip ne zaustavi.



I. Kada ste gotovi, otpustite palac i lagano odvojite štrcaljku od kože.



Korak 4: Završni korak

J. Bacite iskorištenu štrcaljku i zatvarač igle.



- **Nemojte** ponovno upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
- **Nemojte** koristiti lijek koji je zaostao u iskorištenoj štrcaljki.
- Odložite iskorištenu AMGEVITA štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon upotrebe. **Nemojte** bacati (odlagati) štrcaljku u kućni otpad.
- Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom o pravilnom odlaganju. Možda postoje lokalni propisi o odlaganju.
- **Nemojte** reciklirati štrcaljke niti spremnik za odlaganje oštih predmeta ili ih bacati u kućni otpad.

Važno: Čuvajte spremnik za odlaganje oštih predmeta daleko od pogleda i dohvata djece.

K. Pregledajte mjesto injiciranja.

Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. **Nemojte** trljati mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici adalimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA. **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** držite kod sebe.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AMGEVITA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA
3. Kako primjenjivati lijek AMGEVITA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek AMGEVITA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AMGEVITA i za što se koristi

AMGEVITA sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunosni (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

AMGEVITA je namijenjena liječenju upalnih bolesti opisanih u nastavku:

- reumatoidnog artritisa
- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa
- artritisa povezanim s entezitisom
- ankilozantnog spondilitisa
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa
- psorijatičnog artritisa
- plak psorijaze
- gnojnog hidradenitisa (*Hidradenitis suppurativa*)
- Crohnove bolesti
- ulceroznog kolitisa
- nezaraznog uveitisa

Djelatna tvar u lijeku AMGEVITA adalimumab, je ljudsko monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu za ciljnu tvar.

Ciljna tvar za adalimumab je protein koji se naziva faktor tumorske nekroze (TNF α) koji sudjeluje u radu imunosnog (obrambenog) sustava i čije su razine povišene pri gore navedenim upalnim bolestima. Vezivanjem za TNF α , AMGEVITA smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, AMGEVITA se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

AMGEVITA usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

AMGEVITA se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Utvrdi li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, AMGEVITA se može primijeniti sama.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se obično prvi puta pojavljuju u djetinjstvu.

AMGEVITA je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih i artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

AMGEVITA je namijenjena liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi, no ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek AMGEVITA kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upala zglobova povezana sa psorijazom.

AMGEVITA je namijenjena liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. AMGEVITA usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo raspadanje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

AMGEVITA je namijenjena liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. AMGEVITA se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina kod kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*) u odraslih i adolescenata

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična i često bolna upalna bolest kože. Simptomi mogu uključivati nodule (kvržice) koji su bolni na dodir i apscese (čireve) iz kojih može istjecati gnoj. Najčešće zahvaća specifične dijelove kože, poput područja ispod dojki i pazuha te područja na unutarnjem dijelu bedara, preponama i stražnjici. Na zahvaćenim mjestima mogu nastati i ožiljci.

AMGEVITA se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. AMGEVITA može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava.

AMGEVITA je namijenjena liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

AMGEVITA je namijenjena liječenju umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, možda će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne odgovorite dovoljno dobro, dobit ćete lijek AMGEVITA kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. AMGEVITA je namijenjena liječenju

- odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka.

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). AMGEVITA djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA

Nemojte primjenjivati lijek AMGEVITA:

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu, sepsu (infekciju krvi) ili neku drugu oportunističku infekciju (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom) (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- Ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek AMGEVITA:

Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnoj koži, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek AMGEVITA i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primete lijek AMGEVITA, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, ili druge oportunističke infekcije i sepsu koje, u rijetkim slučajevima, mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom AMGEVITA.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom AMGEVITA, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj **Kartici s podsjetnikom za bolesnika**. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao.
- Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste primili preventivnu terapiju za tuberkulozu.
- Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Putovanje / ponavljajuća infekcija

- Obavijestite svog liječnika ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivni HBV ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. AMGEVITA može u nositelja virusa uzrokovati reaktivaciju HBV-a. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunost, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.

Dob preko 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka AMGEVITA. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom AMGEVITA. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Operacije ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom kirurškom ili stomatološkom zahvatu, molimo da svog liječnika obavijestite o tome da primjenjujete lijek AMGEVITA. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom AMGEVITA.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti, poput multiple skleroze, odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek AMGEVITA donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cijepljenje

- Za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA ne smiju se primiti određena cjepiva jer sadrže žive, ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom AMGEVITA.
- Ako ste lijek AMGEVITA uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek AMGEVITA kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom AMGEVITA, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek AMGEVITA.

Povišena temperatura, modrice, krvarenje ili blijedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje Vam pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako imate povišenu temperaturu koju ne možete smanjiti, modrice ili ako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili nekim drugim TNF blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma (rak koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (rak koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga.
- Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora može se povećati ako primjenjujete lijek AMGEVITA. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i azatioprin ili 6-merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek AMGEVITA uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži javi nova tvorba ili ako se postojeća tvorba promijenila, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora

osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF primjerena za Vas.

Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom AMGEVITA može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

Kako bi se poboljšalo praćenje ovog lijeka, Vaš liječnik ili ljekarnik trebao bi zabilježiti naziv i broj serije lijeka kojeg ste dobili u svojem kartonu bolesnika. I vi također možete zabilježiti te podatke u slučaju da Vas se zatraže te informacije u budućnosti.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom AMGEVITA.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom mlađoj od 2 godine.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s plak psorijazom mlađoj od 4 godine.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom mlađoj od 6 godina.

Drugi lijekovi i AMGEVITA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

AMGEVITA se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), steroidima ili analgeticima, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

AMGEVITA se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka AMGEVITA.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- AMGEVITA se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.
- U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale lijek AMGEVITA tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale lijek AMGEVITA.
- AMGEVITA se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primete lijek AMGEVITA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek AMGEVITA (za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Upravljanje vozilima i strojevima

AMGEVITA može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka AMGEVITA može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

AMGEVITA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek AMGEVITA

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

AMGEVITA se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritisom iznosi 40 mg, a primjenjuje se kao pojedinačna doza svaki drugi tjedan.

Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka AMGEVITA. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, AMGEVITA se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom AMGEVITA, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s artritisom povezanim s entezitisom

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s plak psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike s plak psorijazom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek AMGEVITA morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s plak psorijazom

Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*)

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku 4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg (u obliku 2 injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan, kako Vam je propisao Vaš liječnik. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom otopinom.

Adolescenti s gnojnim hidradenitisom u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka AMGEVITA je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije. Ako ne postignete zadovoljavajući odgovor na terapiju lijekom AMGEVITA u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, Vaš liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s Crohnovom bolešću

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Uobičajena početna doza lijeka je 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (2 injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati doziranje na 20 mg svaki tjedan.

Napunjena brizgalica od 40 mg, ne može se primijeniti za dozu od 20 mg. Međutim, za dozu od 20 mg, dostupan je lijek AMGEVITA 20 mg u napunjenoj *štrcaljki*.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine od 40 kg ili više

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga,

uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s ulceroznim kolitisom

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg (u obliku jedne injekcije od 40 mg) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navršše 18 godina dok primaju 40 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA je 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), a zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 80 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navršše 18 godina dok primaju 80 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek AMGEVITA onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek AMGEVITA mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunski sustav. AMGEVITA se može primjenjivati i sama.

Djeca i adolescenti s kroničnim nezaraznim uveitisom u dobi od 2 i više godina

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg

Uobičajena doza lijeka AMGEVITA je 20 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Napunjena brizgalica od 40 mg, ne može se primijeniti za dozu od 20 mg. Međutim, za dozu od 20 mg, dostupan je lijek AMGEVITA 20 mg u napunjenoj štrcaljki.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Uobičajena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Detaljne upute o ubrizgavanju lijeka AMGEVITA nalaze se u dijelu „Upute za primjenu”.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

AMGEVITA se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Ako primijenite više lijeka AMGEVITA nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek AMGEVITA češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite ga i obavijestite da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek AMGEVITA

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka AMGEVITA morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek AMGEVITA

Odluku o prekidu primjene lijeka AMGEVITA potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prestanka primjene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti barem još 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka AMGEVITA.

Primijetite li bilo koji od dolje navedenih znakova alergijske reakcije ili zatajenja srca, odmah obavijestite svog liječnika:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, obavijestite svog liječnika što je prije moguće:

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju,
- osjećaj slabosti ili umora,
- kašalj,
- trnce,
- utrnulost,
- dvoslike,
- slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože, primjerice oteklinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojenih nuspojava, uočenih pri primjeni adalimumaba.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- bol u trbuhu,
- mučnina i povraćanje,

- osip,
- mišićno-koštana bol.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- kompresija korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala ocnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtnje),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrice,
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (probavne tegobe, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi sa bubrežima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina,
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oportunističke infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma),
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (rak kože),
- imunosni poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- nevoljno drhtanje,
- neuropatija,
- moždani udar,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- oticanje lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra,
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidani san,
- impotencija,
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao upala ocnog živca i Guillain-Barréov sindrom koji može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoj rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (puknuće stijenke crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija hepatitisa B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunskim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (po život opasna reakcija sa simptomima sličnim gripi i osipom s mjehurićima),
- otekline lica povezane s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože);

- lihenoidne kožne reakcije (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom ljudskim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži,
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću),
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita u krvi,
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprototijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- niska razina leukocita, eritrocita i trombocita

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek AMGEVITA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena brizgalica otopine lijeka AMGEVITA može se čuvati na temperaturi najviše do 25 °C u razdoblju do 14 dana. Napunjenu brizgalicu morate zaštititi od svjetlosti i morate je baciti ako nije iskorištena u roku od 14 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AMGEVITA sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbat 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako AMGEVITA izgleda i sadržaj pakiranja

AMGEVITA je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

Svako pakiranje sadrži 1, 2, 4 ili 6 SureClick napunjenih brizgalica za jednokratnu primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

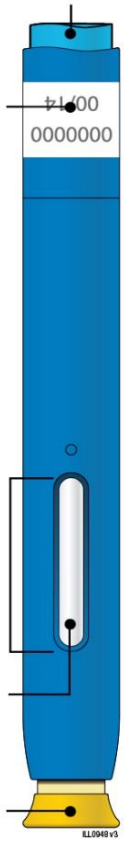
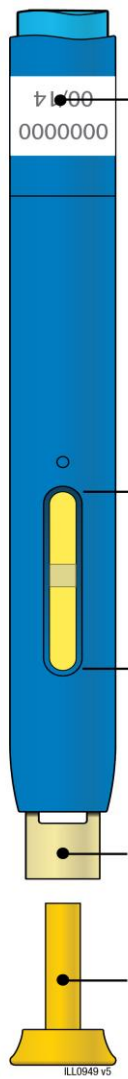
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Upute za primjenu:
 AMGEVITA SureClick napunjena brizgalica za jednokratnu primjenu
 Za potkožnu (supkutanu) primjenu

Priručnik o dijelovima

Prije primjene	Nakon primjene
Plavo dugme za injiciranje Rok valjanosti  Prozorčić Lijek Žuti zatvarač pričvršćen	Rok valjanosti  Žuti prozorčić (injiciranje završeno) Žuti sigurnosni štitić Žuti zatvarač skinut
Važno: Igla je unutra	

Važno

Prije primjene AMGEVITA napunjene brizgalice, pročitajte ove važne informacije:

Primjena AMGEVITA napunjene brizgalice

- Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju ako niste prošli obuku od strane zdravstvenog radnika.
- **Nemojte** koristiti AMGEVITA napunjenu brizgalicu ako je pala na tvrdnu površinu. Dio AMGEVITA napunjene brizgalice može biti oštećen iako možda ne vidite oštećenje. Primijenite novu AMGEVITA napunjenu brizgalicu.

Korak 1: Priprema

A. Izvadite jednu AMGEVITA napunjenu brizgalicu iz pakiranja.

Pažljivo izvadite napunjenu brizgalicu ravno iz kutije.

Vratite originalno pakiranje s neiskorištenim napunjenim brizgalicama natrag u hladnjak.

Za ugodniju primjenu, ostavite napunjenu brizgalicu na sobnoj temperaturi **15 do 30** minuta prije injiciranja.

- Ne vraćajte napunjenu brizgalicu natrag u hladnjak nakon što je dosegla sobnu temperaturu.
- Ne pokušavajte ugrijati napunjenu brizgalicu korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.
- Ne tresite napunjenu brizgalicu.
- Ne uklanjajte još žuti zatvarač igle s napunjene brizgalice.

B. Pregledajte AMGEVITA napunjenu brizgalicu.



Žuti zatvarač
pričvršćen

Prozorčić

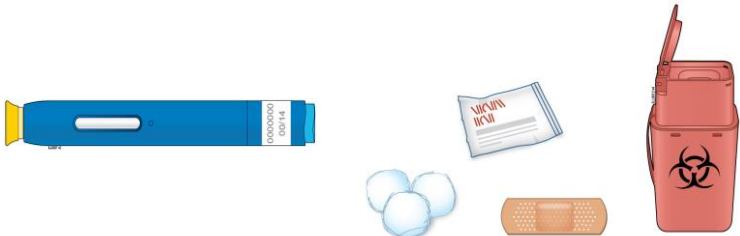
Lijek

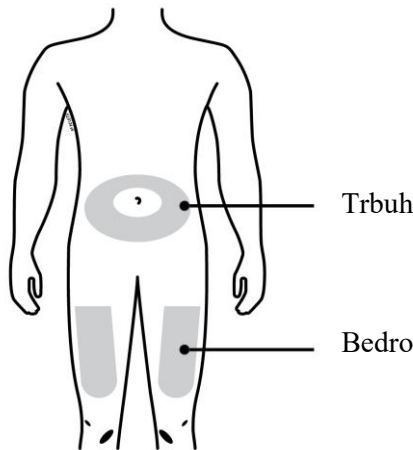
Provjerite da je lijek u prozorčiću bistar i bezbojan do blago žućkaste boje.

- **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu ako:
 - lijek je mutan ili je promijenio boju, ili sadrži pahuljice ili čestice.
 - bilo koji dio izgleda napuknuto ili oštećeno
 - napunjena brizgatica je pala na tvrdnu površinu.
 - nedostaje žuti zatvarač ili nije dobro pričvršćen.
 - rok valjanosti naveden na naljepnici je istekao.

U svim slučajevima, primijenite novu brizgalicu.

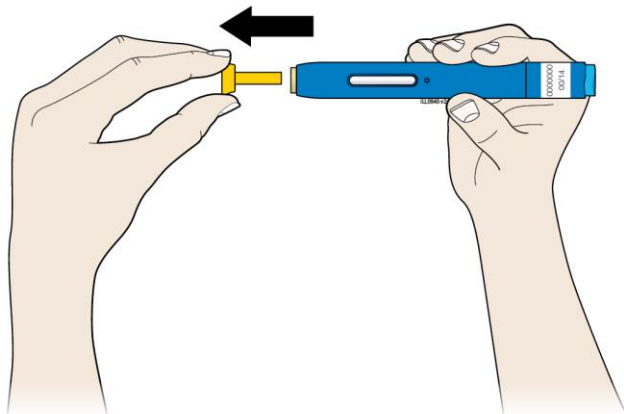
C.	Prikupite sav pribor potreban za injiciranje. Temeljito operite ruke sapunom i vodom. Na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu položite novu napunjenu brizgalicu. Također ćete trebati ostali pribor koji nije dio pakiranja: • Alkoholne maramice • Pamučnu vatu ili komad gaze • Flaster • Spremnik za odlaganje oštih predmeta
-----------	---



D.	Pripremite i očistite područje injiciranja.  Možete odabrati: • Bedro • Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka Očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom. Pustite da se koža sama osuši. • Nemojte dodirivati to područje prije injiciranja. • Ako trebate koristiti isto područje injiciranja, pobrinite se da ne injicirate u isto mjesto kao i prethodni put. - Nemojte injicirati u područje gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injiciranje u područja s ožiljcima ili strijama. • Ako imate psorijazu, izbjegavajte injiciranje u uzdignute, zadebljane, crvene i ljuskave dijelove kože ili lezije.
-----------	--

Korak 2: Pripremite se

E. Povucite ravno žuti zatvarač kada ste spremni za injiciranje.

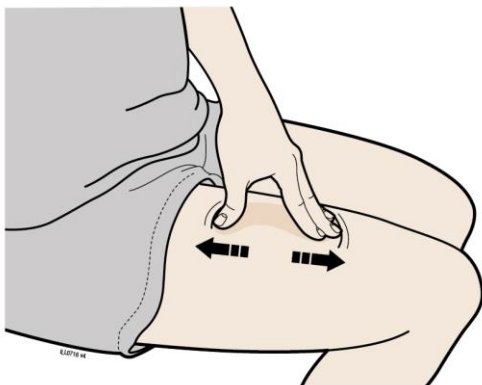


Normalno je vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle ili na žutom sigurnosnom štitniku.

- **Nemojte** okretati ili savijati žuti zatvarač.
- **Nemojte** vraćati žuti zatvarač natrag na napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** uklanjati žuti zatvarač s napunjene brizgalice sve dok niste spremni injicirati.

F. Rastegnite kožu ili uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu.

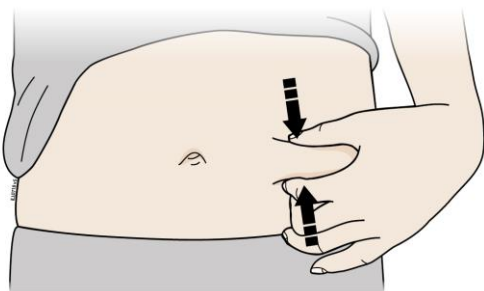
Metoda s rastegnutom kožom



Čvrsto rastegnite kožu tako da pomičete palac i prste u suprotnom smjeru, kako biste dobili oko **5 centimetara** široko područje.

ILI

Metoda s uhvaćenim naborom kože:

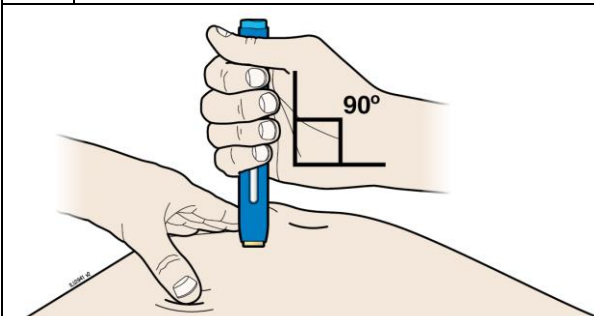


Čvrsto uhvatite nabor kože između palca i ostalih prstiju, kako biste dobili oko **5 centimetara** široko područje.

Važno: Važno je držati kožu rastegnutom ili u naboru za vrijeme injiciranja.

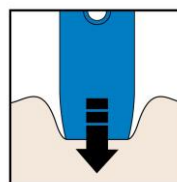
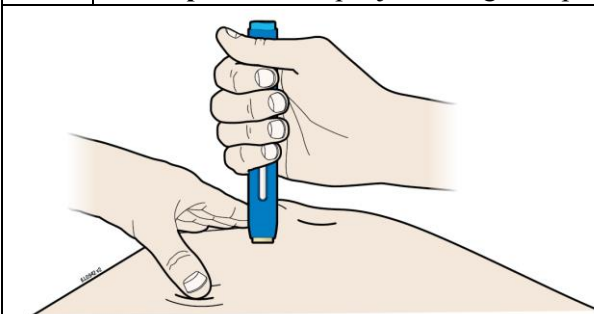
Korak 3: Injiciranje

- G.** Držite kožu rastegnutom ili u naboru. Kada je žuti zatvarač uklonjen, **stavite** napunjenu brizgalicu na kožu pod kutom od 90 stupnjeva.



Važno: Nemojte još stiskati plavo dugme za injiciranje.

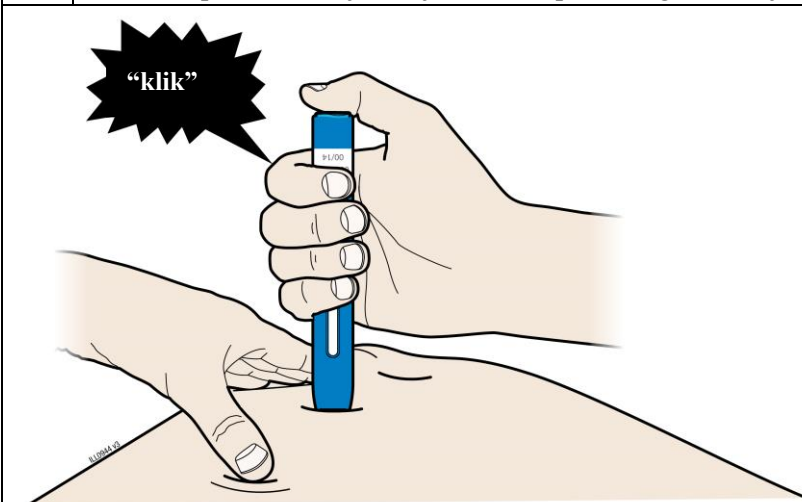
- H.** Čvrsto **pritisnite** napunjenu brizgalicu prema dolje na kožu, dok se ne prestane micati.



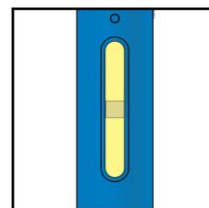
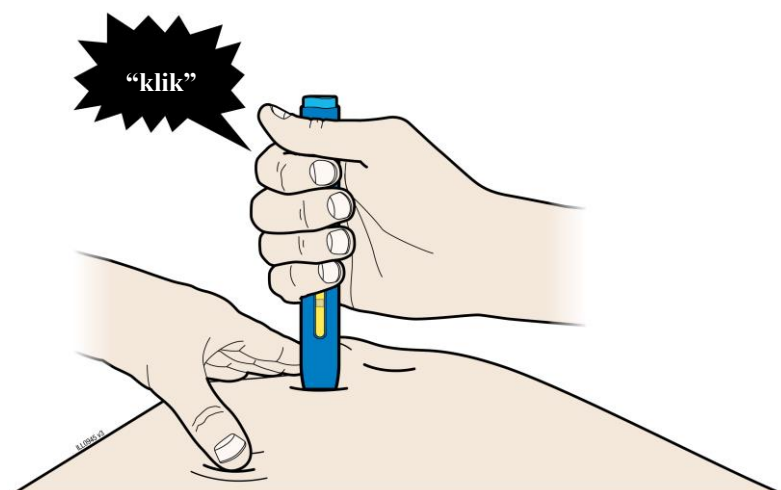
Pritisnite prema dolje

Važno: Morate pritisnuti brizgalicu skroz do kraja, ali nemojte dirati plavo dugme za injiciranje dok god niste spremni na injiciranje.

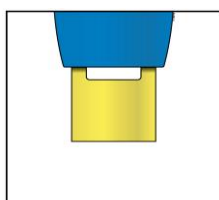
- I.** Kada ste spremni na injiciranje, **stisnite** plavo dugme za injiciranje. Čut ćete „klik”.



J. Nastavite **potiskivati** brizgalicu na kožu. Injiciranje može potrajati oko 10 sekundi.



Prozorčić postaje žut kada je
injiciranje završeno.
Možda ćete čuti drugi „klik”.

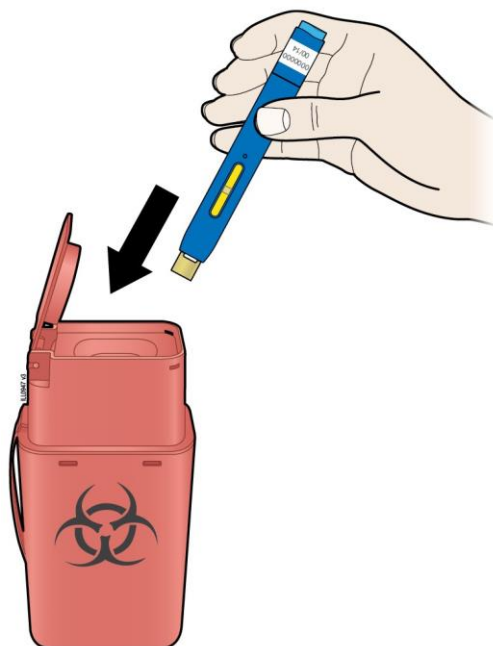


Napomena: Kada uklonite napunjenu brizgalicu s kože, igla će
biti automatski pokrivena.

Važno: Kada uklonite napunjenu brizgalicu, ako prozorčić nije postao žut, ili ako izgleda da
injiciranje lijeka još traje, to znači da niste primili punu dozu. Odmah nazovite liječnika.

Korak 4: Završni korak

K. Odložite iskorištenu brizgalicu i žuti zatvarač igle.



- Odložite iskorištenu napunjenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon korištenja. **Nemojte** bacati (odlagati) napunjenu brizgalicu u kućni otpad.
- Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom o pravilnom odlaganju. Možda postoje lokalni propisi o odlaganju.
- **Nemojte** ponovno upotrebljavati iskorištenu napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** reciklirati napunjenu brizgalicu niti spremnik za odlaganje oštih predmeta ili ih bacati u kućni otpad.

Važno: Čuvajte spremnik za odlaganje oštih predmeta daleko od pogleda i dohvata djece.

L. Pregledajte mjesto injiciranja.

Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. **Nemojte** trljati mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AMGEVITA 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA.
Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AMGEVITA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA
3. Kako primjenjivati lijek AMGEVITA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek AMGEVITA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AMGEVITA i za što se koristi

AMGEVITA sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunosni (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

AMGEVITA je namijenjena liječenju upalnih bolesti opisanih u nastavku:

- reumatoidnog artritisa
- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa
- artritisa povezanim s entezitisom
- ankilozantnog spondilitisa
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa
- psorijatičnog artritisa
- plak psorijaze
- gnojnog hidradenitisa (*Hidradenitis suppurativa*)
- Crohnove bolesti
- ulceroznog kolitisa
- nezaraznog uveitisa

Djelatna tvar u lijeku AMGEVITA, adalimumab, ljudsko je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu za specifičnu ciljnu tvar.

Ciljna tvar za koju se veže adalimumab je protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNF α), koji sudjeluje u radu imunosnog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezanjem za TNF α , AMGEVITA smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

AMGEVITA je namijenjena liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, AMGEVITA se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

AMGEVITA usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

AMGEVITA se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Utvrdi li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, AMGEVITA se može primijeniti sama.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se obično prvi puta pojavljuju u djetinjstvu.

AMGEVITA je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih i artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 i starijih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, upalne su bolesti kralježnice.

AMGEVITA je namijenjena liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi, no ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek AMGEVITA kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upala zglobova povezana sa psorijazom.

AMGEVITA je namijenjena liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. AMGEVITA usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo raskidavanje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

AMGEVITA je namijenjena liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. AMGEVITA se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina kod kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*) u odraslih i adolescenata

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična i često bolna upalna bolest kože. Simptomi mogu uključivati nodule (kvržice) koji su bolni na dodir i apscese (čireve) iz kojih može istjecati gnoj. Najčešće zahvaća specifične dijelove kože, poput područja ispod dojki i pazuha te područja na unutarnjem dijelu bedara, preponama i stražnjici. Na zahvaćenim mjestima mogu nastati i ožiljci.

AMGEVITA se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. AMGEVITA može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava.

AMGEVITA je namijenjena liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

AMGEVITA je namijenjena liječenju umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, možda će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne odgovorite dovoljno dobro, dobit ćete lijek AMGEVITA kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka.

AMGEVITA je namijenjena liječenju

- odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka.

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). AMGEVITA djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA

Nemojte primjenjivati lijek AMGEVITA:

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu, sepsu (infekciju krvi) ili neku drugu oportunističku infekciju (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunim sustavom) (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- Ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek AMGEVITA:

Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnom košu, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek AMGEVITA i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primате lijek AMGEVITA, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, ili druge oportunističke infekcije i sepsu koje, u rijetkim slučajevima, mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom AMGEVITA.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom AMGEVITA, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj **Kartici s podsjetnikom za bolesnika**. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao.
- Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste primili preventivnu terapiju za tuberkulozu.
- Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Putovanje / ponavljajuća infekcija

- Obavijestite svog liječnika ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivni HBV ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. AMGEVITA može u nositelja virusa uzrokovati reaktivaciju HBV-a. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunosti sustav, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.

Dob preko 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka AMGEVITA. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom AMGEVITA. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Operacije ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom kirurškom ili stomatološkom zahvatu, molimo da svog liječnika obavijestite o tome da primjenjujete lijek AMGEVITA. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom AMGEVITA.

Demijelinizirajuće bolesti

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti, poput multiple skleroze, odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek AMGEVITA donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cijepljenje

- Za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA ne smiju se primiti određena cjepiva jer sadrže žive, ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom AMGEVITA.
- Ako ste lijek AMGEVITA uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek AMGEVITA kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom AMGEVITA, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek AMGEVITA.

Povišena temperatura, modrice, krvarenje ili blijedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje Vam pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako imate povišenu temperaturu koju ne možete smanjiti, modrice ili ako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili nekim drugim TNF blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma (rak koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (rak koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga.
- Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora može se povećati ako primjenjujete lijek AMGEVITA. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i azatioprin ili 6-merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek AMGEVITA uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži javi nova tvorba ili ako se postojeća tvorba promijenila, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora

osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF primjerena za Vas.

Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom AMGEVITA može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

Kako bi se poboljšalo praćenje ovog lijeka, Vaš liječnik ili ljekarnik trebao bi zabilježiti naziv i broj serije lijeka kojeg ste dobili u Vašem zdravstvenom kartonu. I Vi također možete zabilježiti te podatke u slučaju da Vas se zatraže te informacije u budućnosti.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom AMGEVITA.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom mlađoj od 2 godine.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s plak psorijazom mlađoj od 4 godine.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom mlađoj od 6 godina.

Drugi lijekovi i AMGEVITA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

AMGEVITA se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), steroidima ili analgeticima, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

AMGEVITA se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka AMGEVITA.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- AMGEVITA se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.
- U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale lijek AMGEVITA tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale lijek AMGEVITA.
- AMGEVITA se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Akoimate lijek AMGEVITA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek AMGEVITA (za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Upravljanje vozilima i strojevima

AMGEVITA može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka AMGEVITA može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

AMGEVITA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek AMGEVITA

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a

AMGEVITA se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritisom iznosi 40 mg, a primjenjuje se kao pojedinačna doza svaki drugi tjedan.

Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka AMGEVITA. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, AMGEVITA se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom AMGEVITA, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 20 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s artritisom povezanim s entezitisom

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 20 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s plak psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike s plak psorijazom je početna doza od 80 mg, nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek AMGEVITA morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s plak psorijazom

Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg

Preporučeno doziranje lijeka AMGEVITA je početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka AMGEVITA je početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*)

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku 2 injekcije od 80 mg u jednom danu ili 1 injekcije od 80 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg. Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan, kako Vam je propisao Vaš liječnik. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom otopinom.

Adolescenti s gnojnim hidradenitisom u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka AMGEVITA je početna doza od 80 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije. Ako ne postignete zadovoljavajući odgovor na terapiju lijekom AMGEVITA u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, Vaš liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (2 injekcije od 80 mg u jednom danu ili 1 injekcija od 80 mg u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s Crohnovom bolešću

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Uobičajena početna doza lijeka je 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati doziranje na 20 mg svaki tjedan.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine 40 kg ili više

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 160 mg (2 injekcije od 80 mg u jednom danu ili 1 injekcija od 80 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (2 injekcije od 80 mg u jednom danu ili 1 injekcija od 80 mg na dan u dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s ulceroznim kolitisom

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA je 80 mg, a zatim 40 mg (u obliku jedne injekcije od 40 mg) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navršše 18 godina dok primaju 40 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA je 160 mg (u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedne injekcije od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), a zatim 80 mg nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 80 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navršše 18 godina dok primaju 80 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek AMGEVITA onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek AMGEVITA mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunost sustav. AMGEVITA se može primjenjivati i sama.

Djeca i adolescenti s kroničnim nezaraznim uveitisom u dobi od 2 i više godina

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg

Uobičajena doza lijeka AMGEVITA je 20 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Uobičajena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

AMGEVITA se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Detaljne upute o ubrizgavanju lijeka AMGEVITA nalaze se u dijelu „Upute za primjenu”.

Ako primijenite više lijeka AMGEVITA nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek AMGEVITA češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite ga i obavijestiti da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek AMGEVITA

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka AMGEVITA morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek AMGEVITA

Odluku o prekidu primjene lijeka AMGEVITA potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prestanka primjene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti barem još 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka AMGEVITA.

Primijetite li bilo koji od dolje navedenih znakova alergijske reakcije ili zatajenja srca, odmah obavijestite svog liječnika:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, obavijestite svog liječnika što je prije moguće:

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju,
- osjećaj slabosti ili umora,
- kašalj,
- trnce,
- utrnulost,
- dvoslike,
- slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože, primjerice oteklinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojenih nuspojava, uočenih pri primjeni adalimumaba.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- bol u trbuhu,
- mučnina i povraćanje,

- osip,
- mišićno-koštana bol.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- kompresija korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala ocnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtnje),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrice,
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (probavne tegobe, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi sa bubrežima,
- bol u prsnom košu,
- otekline,
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oportunističke infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma),
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (rak kože),
- imunosni poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- nevoljno drhtanje,
- neuropatija,
- moždani udar,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- oticanje lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra,
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom koji može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoj rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (puknuće stijenke crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija hepatitisa B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunosnim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (po život opasna reakcija sa simptomima sličnim gripi i osipom s mjehurićima),
- oteklina lica povezana s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,

- angioedem (lokalizirano oticanje kože);
- lihenoidne kožne reakcije (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom ljudskim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži,
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću),
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita u krvi,
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotojitijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- niska razina leukocita, eritrocita i trombocita.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek AMGEVITA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena štrcaljka lijeka AMGEVITA može se čuvati na temperaturi najviše do 25 °C u razdoblju do 14 dana. Napunjenu štrcaljku morate zaštititi od svjetlosti i morate je baciti ako nije iskorištena u roku od 14 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AMGEVITA sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg adalimumaba u 0,2 ml otopine, 40 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine ili 80 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako AMGEVITA izgleda i sadržaj pakiranja

AMGEVITA je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku od 20 mg za jednokratnu primjenu (sa žutim klipom). Jedno pakiranje sadrži 1, 2 ili 6 napunjenih štrcaljki od 40 mg za jednokratnu primjenu (s plavim klipom).

Jedno pakiranje sadrži 1, 2 ili 3 napunjene štrcaljke od 80 mg za jednokratnu primjenu (s narančastim klipom).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel. +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH

Tel: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

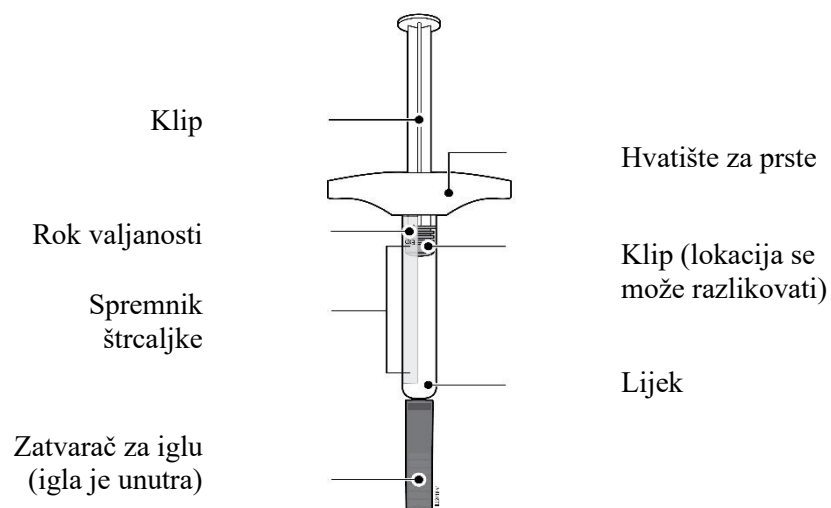
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA PRIMJENU

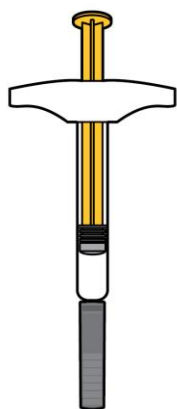
Upoznajte se s dijelovima napunjene štrcaljke



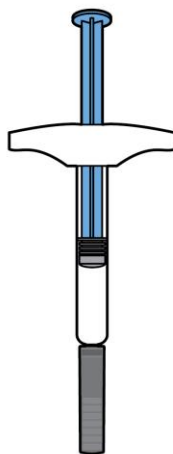
1. Važne informacije koje trebate znati prije injiciranja lijeka AMGEVITA

Doziranje:

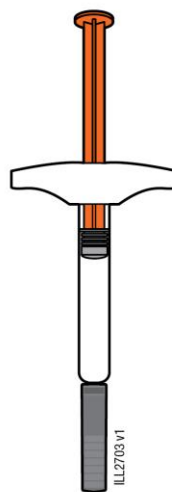
- Lijek AMGEVITA isporučuje se u tri različite doze: 20 mg/0,2 ml, 40 mg/0,4 ml, 80 mg/0,8 ml. Provjerite recept kako biste se uvjerali da imate odgovarajuću dozu.
- Boja i izgled napunjene štrcaljke razlikuje se za svaku dozu. Količina lijeka u napunjenoj štrcaljki također će se razlikovati za svaku dozu.
- Na primjer, u redu je da doza od 20 mg/0,2 ml ima malu količinu lijeka, a da doza od 80 mg/0,8 ml ima veću količinu lijeka. Pogledajte ilustraciju u nastavku kako biste vidjeli kako doza izgleda u napunjenoj štrcaljki.



20 mg/0,2 ml



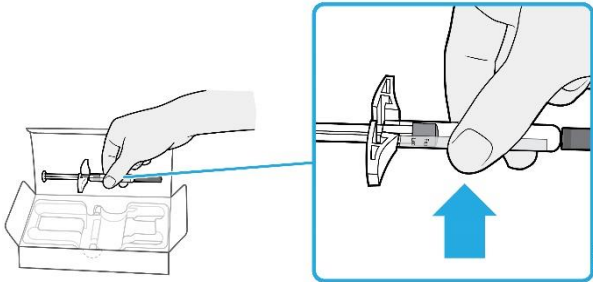
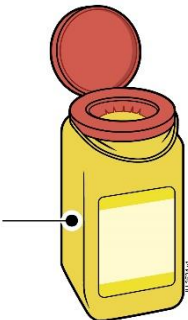
40 mg/0,4 ml

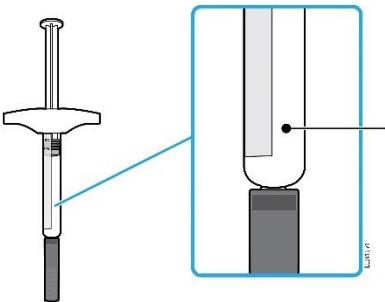
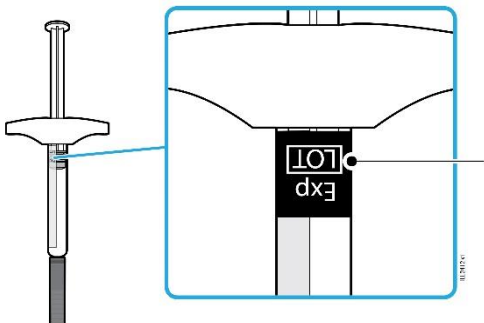


80 mg/0,8 ml

- Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju dok u potpunosti ne pročitate i razumijete ove upute za primjenu i ako niste primili obuku od svog liječnika ili zdravstvenog radnika.
- **Nemojte** primijeniti napunjenu štrcaljku ako je kutija oštećena ili se vidi da je ranije bila otvorena.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku nakon roka valjanosti navedenog na naljepnici.
- **Ne** tresite napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** uklanjati zatvarač s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni injicirati.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je bila zamrznuta.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu. Dio napunjene štrcaljke može biti oštećen iako možda ne vidite oštećenje. Upotrijebite novu napunjenu štrcaljku i nazovite liječnika ili zdravstvenog radnika.

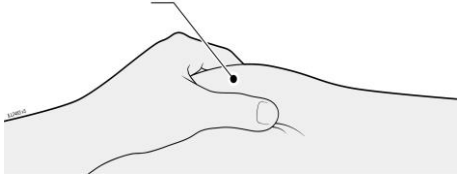
Važno: Čuvajte napunjenu štrcaljku i spremnik za odlaganje oštih predmeta daleko od pogleda i dohvata djece.

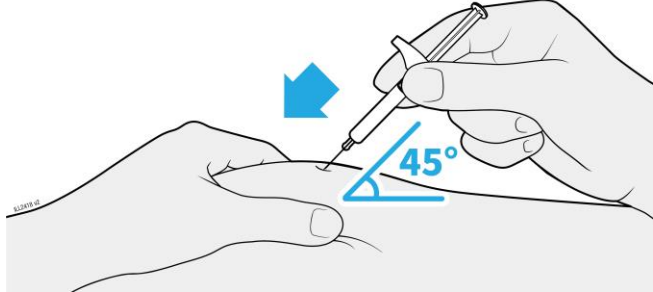
2.	Priprema za injiciranje lijeka AMGEVITA
2.a	Držite napunjenu štrcaljku za spremnik i izvadite je iz kutije.
	
• Nemojte primiti hvatište za prste, klip ili zatvarač za iglu. • Izvadite onoliko napunjenih štrcaljki koliko vam je potrebno za injiciranje. • Neiskorištene napunjene štrcaljke stavite u hladnjak.	
2.b	Pričekajte 15 do 30 minuta da napunjena štrcaljka dostigne sobnu temperaturu.
PRIČEKAJTE 15 do 30 minuta	
• Ostavite napunjenu štrcaljku da se zagrijava prirodno. • Nemojte zagrijavati napunjenu štrcaljku vrućom vodom, u mikrovalnoj pećnici ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti. • Ne tresite napunjenu štrcaljku ni u jednom trenutku. • Ne vraćajte napunjenu štrcaljku natrag u hladnjak nakon što je dosegla sobnu temperaturu. • Upotreba napunjene štrcaljke na sobnoj temperaturi omogućava ugodnije injiciranje.	
2.c	Prikupite i postavite sljedeći pribor potreban za injiciranje na čistu, ravnu i dobro osvijetljenu površinu.
Spremnik za odlaganje oštih predmeta   Alkoholna maramica  Flaster  Pamučna vata ili komad gaze	
• AMGEVITA napunjena štrcaljka (na sobnoj temperaturi) • Spremnik za odlaganje oštih predmeta • Alkoholna maramica • Flaster • Pamučna vata ili komad gaze	

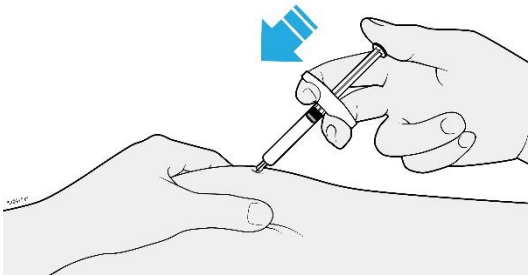
3.	Pripremite se za primjenu injekcije
3.a	Provjerite lijek.
 Lijek	
• Treba biti bistar i bezbojan do blijedožute boje. • U redu je ako vidite mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki. • Nemojte primijeniti lijek AMGEVITA ako je mutan ili je promijenio boju ili sadrži pahuljice ili čestice. Važno: Ako je lijek mutan, promijenio je boju ili sadrži pahuljice ili čestice, nazovite liječnika ili zdravstvenog radnika.	
3.b	Provjerite rok valjanosti (EXP) i pregledajte ima li na napunjenoj štrcaljki oštećenja.
 Rok valjanosti	
• Nemojte upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je istekao rok valjanosti. • Nemojte upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako: • nedostaje zatvarač igle ili nije dobro pričvršćen • ima napukline ili potrgane dijelove • je pala na tvrdu površinu. Važno: Ako je napunjena štrcaljka oštećena ili je prošao rok valjanosti lijeka, nazovite liječnika ili zdravstvenog radnika.	

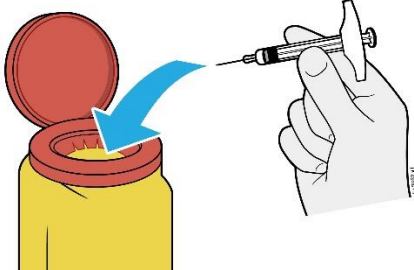
3.c	Injicirajte na 1 od ovih mjesta.
• Injicirajte u prednju stranu bedra ili trbuh (osim u području od 5 centimetara oko pupka). • Odaberite drugo mjesto za svaku injekciju. • Temeljito operite ruke sapunom i vodom. • Očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom. • Pustite da se koža sama osuši. • Nemojte dodirivati to područje prije injiciranja.	
Važno: Izbjegavajte područja s ožiljcima, strijama ili mjesta gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda.	

4.	Injiciranje lijeka AMGEVITA
Važno: Uklonite zatvarač za iglu samo kada možete odmah injicirati lijek (unutar 5 minuta) jer se lijek može osušiti. Ne vraćajte zatvarač natrag na iglu.	
4.a	Zatvarač za iglu povucite ravno dok držite spremnik napunjene štrcaljke.
• Nemojte okretati ili savijati zatvarač za iglu. • Nikada nemojte staviti zatvarač natrag na iglu. Na taj se način može oštetiti igla. • Ne dopustite da išta dodiruje iglu nakon što uklonite zatvarač za iglu. • Nemojte staviti napunjenu štrcaljku bez zatvarača za iglu na bilo koju površinu nakon što uklonite zatvarač za iglu. • Nemojte pokušavati istisnuti mjehuriće zraka iz napunjene štrcaljke. U redu je ako vidite mjehuriće zraka. • Normalno je vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle.	

4.b	Stisnite kožu oko mjesta za injiciranje prije injiciranja.
STISNITE kožu na mjestu iniciranja 	
• Stisnite kožu između palca i kažiprsta kako biste stvorili nabor za injiciranje. • Ako je moguće, nabor treba biti širok oko 5 centimetara. Važno: Nastavite stiskati kožu dok ne dovršite injiciranje.	

4.c	Uvedite iglu u stisnutu kožu pod kutom od 45 stupnjeva.
UVEDITE 	
• Nemojte stavljati prst na klip prilikom uvođenja igle jer tako može doći do gubitka lijeka.	

4.d	Polako pritišćite klip do kraja dok ne dosegne dno napunjene štrcaljke kako biste ubrizgali lijek.
INJICIRANJE 	
• Nemojte povlačiti klip unatrag ni u kojem trenutku. • Nemojte uklanjati iglu dok ne injicirate sav lijek.	

5.	Odlaganje lijeka AMGEVITA i provjera mjesta injiciranja
Važno: Nikada nemojte staviti zatvarač natrag na iglu.	
5.a	Odložite iskorištenu napunjenu štrcaljku i zatvarač za iglu u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon upotrebe.
	
Nemojte reciklirati napunjenu štrcaljku ili je baciti u kućni otpad. • Nemojte ponovno upotrijebiti napunjenu štrcaljku. • Nemojte upotrijebiti lijek koji je zaostao u iskorištenoj napunjenoj štrcaljki. • Odložite iskorištenu AMGEVITA štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon upotrebe. Nemojte bacati (odlagati) štrcaljku u kućni otpad. • Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom o pravilnom odlaganju. Možda postoje lokalni propisi o odlaganju. • Nemojte reciklirati štrcaljku ni spremnik za odlaganje oštih predmeta ili ih bacati u kućni otpad. Važno: Čuvajte spremnik za odlaganje oštih predmeta daleko od pogleda i dohvata djece.	
5.b	Provjerite mjesto injiciranja.
• Nemojte trljati mjesto injiciranja. • Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.	

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AMGEVITA 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici adalimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA. **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** držite kod sebe.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AMGEVITA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA
3. Kako primjenjivati lijek AMGEVITA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek AMGEVITA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AMGEVITA i za što se koristi

AMGEVITA sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunosni (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

AMGEVITA je namijenjena liječenju upalnih bolesti opisanih u nastavku:

- reumatoidnog artritisa
- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa
- artritisa povezanim s entezitisom
- ankilozantnog spondilitisa
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa
- psorijatičnog artritisa
- plak psorijaze
- gnojnog hidradenitisa (*Hidradenitis suppurativa*)
- Crohnove bolesti
- ulceroznog kolitisa
- nezaraznog uveitisa

Djelatna tvar u lijeku AMGEVITA adalimumab, je ljudsko monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu za ciljnu tvar.

Ciljna tvar za adalimumab je protein koji se naziva faktor tumorske nekroze (TNF α) koji sudjeluje u radu imunosnog (obrambenog) sustava i čije su razine povišene pri gore navedenim upalnim bolestima. Vezivanjem za TNF α , AMGEVITA smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, AMGEVITA se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

AMGEVITA usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

AMGEVITA se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Utvrdi li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, AMGEVITA se može primijeniti sama.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se obično prvi puta pojavljuju u djetinjstvu.

AMGEVITA je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih i artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

AMGEVITA je namijenjena liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi, no ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek AMGEVITA kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upala zglobova povezana sa psorijazom.

AMGEVITA je namijenjena liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. AMGEVITA usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo raspadanje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

AMGEVITA je namijenjena liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. AMGEVITA se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina kod kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*) u odraslih i adolescenata

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična i često bolna upalna bolest kože. Simptomi mogu uključivati nodule (kvržice) koji su bolni na dodir i apscese (čireve) iz kojih može istjecati gnoj. Najčešće zahvaća specifične dijelove kože, poput područja ispod dojki i pazuha te područja na unutarnjem dijelu bedara, preponama i stražnjici. Na zahvaćenim mjestima mogu nastati i ožiljci.

AMGEVITA se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. AMGEVITA može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava.

AMGEVITA je namijenjena liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

AMGEVITA je namijenjena liječenju umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, možda će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne odgovorite dovoljno dobro, dobit ćete lijek AMGEVITA kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. AMGEVITA je namijenjena liječenju

- odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka.

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). AMGEVITA djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA

Nemojte primjenjivati lijek AMGEVITA:

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu, sepsu (infekciju krvi) ili neku drugu oportunističku infekciju (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunim sustavom) (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- Ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek AMGEVITA:

Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnoj koži, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek AMGEVITA i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primete lijek AMGEVITA, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, ili druge oportunističke infekcije i sepsu koje, u rijetkim slučajevima, mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom AMGEVITA.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom AMGEVITA, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj **Kartici s podsjetnikom za bolesnika**. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao.
- Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste primili preventivnu terapiju za tuberkulozu.
- Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Putovanje / ponavljajuća infekcija

- Obavijestite svog liječnika ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivni HBV ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. AMGEVITA može u nositelja virusa uzrokovati reaktivaciju HBV-a. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunost, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.

Dob preko 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka AMGEVITA. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom AMGEVITA. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Operacije ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom kirurškom ili stomatološkom zahvatu, molimo da svog liječnika obavijestite o tome da primjenjujete lijek AMGEVITA. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom AMGEVITA.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti, poput multiple skleroze, odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek AMGEVITA donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cijepljenje

- Za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA ne smiju se primiti određena cjepiva jer sadrže žive, ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom AMGEVITA.
- Ako ste lijek AMGEVITA uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek AMGEVITA kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom AMGEVITA, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek AMGEVITA.

Povišena temperatura, modrice, krvarenje ili blijedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje Vam pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako imate povišenu temperaturu koju ne možete smanjiti, modrice ili ako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili nekim drugim TNF blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma (rak koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (rak koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga.
- Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora može se povećati ako primjenjujete lijek AMGEVITA. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i azatioprin ili 6-merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek AMGEVITA uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži javi nova tvorba ili ako se postojeća tvorba promijenila, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora

osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF primjerena za Vas.

Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom AMGEVITA može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

Kako bi se poboljšalo praćenje ovog lijeka, Vaš liječnik ili ljekarnik trebao bi zabilježiti naziv i broj serije lijeka kojeg ste dobili u svojem kartonu bolesnika. I vi također možete zabilježiti te podatke u slučaju da Vas se zatraže te informacije u budućnosti.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom AMGEVITA.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom mlađoj od 2 godine.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s plak psorijazom mlađoj od 4 godine.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom mlađoj od 6 godina.

Drugi lijekovi i AMGEVITA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

AMGEVITA se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), steroidima ili analgeticima, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

AMGEVITA se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka AMGEVITA.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- AMGEVITA se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.
- U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale lijek AMGEVITA tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale lijek AMGEVITA.
- AMGEVITA se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primete lijek AMGEVITA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek AMGEVITA (za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Upravljanje vozilima i strojevima

AMGEVITA može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka AMGEVITA može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

AMGEVITA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek AMGEVITA

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

AMGEVITA se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritisom iznosi 40 mg, a primjenjuje se kao pojedinačna doza svaki drugi tjedan.

Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka AMGEVITA. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, AMGEVITA se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom AMGEVITA, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s artritisom povezanim s entezitisom

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s plak psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike s plak psorijazom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek AMGEVITA morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s plak psorijazom

Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka AMGEVITA je početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*)

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku 4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg (u obliku 2 injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan, kako Vam je propisao Vaš liječnik. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom otopinom.

Adolescenti s gnojnim hidradenitisom u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka AMGEVITA je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije. Ako ne postignete zadovoljavajući odgovor na terapiju lijekom AMGEVITA u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, Vaš liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s Crohnovom bolešću

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Uobičajena početna doza lijeka je 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (2 injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati doziranje na 20 mg svaki tjedan.

Napunjena brizgalica od 40 mg, ne može se primijeniti za dozu od 20 mg. Međutim, za dozu od 20 mg, dostupan je lijek AMGEVITA 20 mg u napunjenoj *štrcaljki*.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine od 40 kg ili više

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga,

uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s ulceroznim kolitisom

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg (u obliku jedne injekcije od 40 mg) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navršše 18 godina dok primaju 40 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA je 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), a zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 80 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navršše 18 godina dok primaju 80 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek AMGEVITA onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek AMGEVITA mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunski sustav. AMGEVITA se može primjenjivati i sama.

Djeca i adolescenti s kroničnim nezaraznim uveitisom u dobi od 2 i više godina

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg

Uobičajena doza lijeka AMGEVITA je 20 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Napunjena brizgalica od 40 mg, ne može se primijeniti za dozu od 20 mg. Međutim, za dozu od 20 mg, dostupan je lijek AMGEVITA 20 mg u napunjenoj štrcaljki.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Uobičajena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

AMGEVITA se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Detaljne upute o ubrizgavanju lijeka AMGEVITA nalaze se u dijelu „Upute za primjenu”.

Ako primijenite više lijeka AMGEVITA nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek AMGEVITA češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite ga i obavijestite da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek AMGEVITA

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka AMGEVITA morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek AMGEVITA

Odluku o prekidu primjene lijeka AMGEVITA potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prestanka primjene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti barem još 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka AMGEVITA.

Primijetite li bilo koji od dolje navedenih znakova alergijske reakcije ili zatajenja srca, odmah obavijestite svog liječnika:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, obavijestite svog liječnika što je prije moguće:

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju,
- osjećaj slabosti ili umora,
- kašalj,
- trnce,
- utrnulost,
- dvoslike,
- slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože, primjerice oteklinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojenih nuspojava, uočenih pri primjeni adalimumaba.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- bol u trbuhu,
- mučnina i povraćanje,

- osip,
- mišićno-koštana bol.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- kompresija korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtnje),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrice,
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (probavne tegobe, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi sa bubrežima,
- bol u prsnom košu,
- otekline,
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oportunističke infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma),
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (rak kože),
- imunosni poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- nevoljno drhtanje,
- neuropatija,
- moždani udar,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- oticanje lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra,
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom koji može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoj rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (puknuće stijenke crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija hepatitisa B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunskim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (po život opasna reakcija sa simptomima sličnim gripi i osipom s mjehurićima),
- otekline lica povezana s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,

- angioedem (lokalizirano oticanje kože);
- lihenoidne kožne reakcije (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom ljudskim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži,
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću),
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita u krvi,
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotojitijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- niska razina leukocita, eritrocita i trombocita

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek AMGEVITA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena brizgalica otopine lijeka AMGEVITA može se čuvati na temperaturi najviše do 25 °C u razdoblju do 14 dana. Napunjenu brizgalicu morate zaštititi od svjetlosti i morate je baciti ako nije iskorištena u roku od 14 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AMGEVITA sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine.
- Drugi sastojci su L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako AMGEVITA izgleda i sadržaj pakiranja

AMGEVITA je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

Jedno pakiranje sadrži 1, 2 ili 6 SureClick napunjenih brizgalica od 40 mg za jednokratnu primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel. +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH

Tel: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

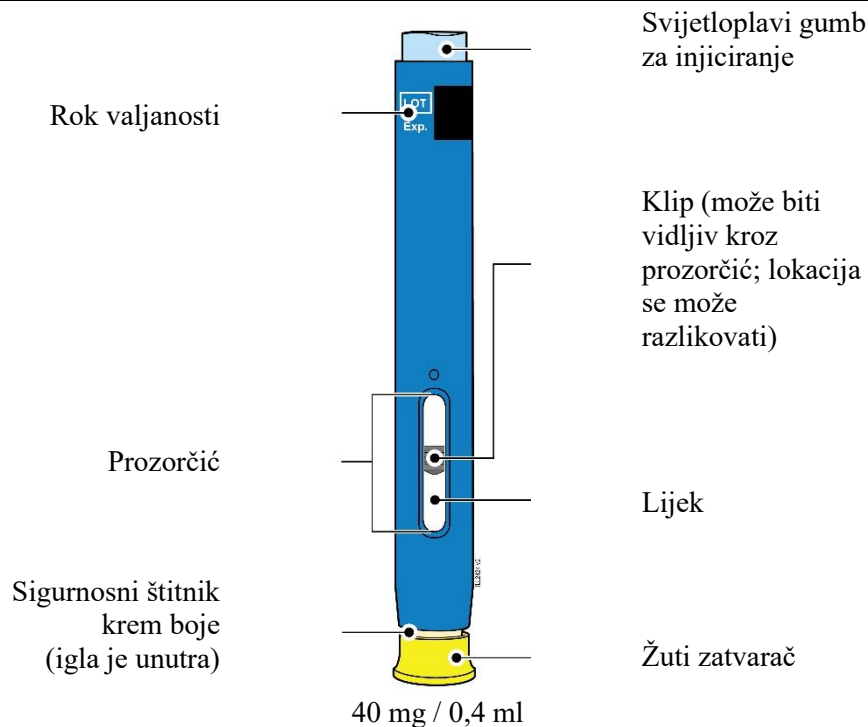
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA PRIMJENU 40 mg / 0,4 ml

Upoznajte se s dijelovima SureClick napunjene brizgalice



1. Važne informacije koje trebate znati prije injiciranja lijeka AMGEVITA

- Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju dok u potpunosti ne pročitate i razumijete ove upute za primjenu i ako niste primili obuku od svog liječnika ili zdravstvenog radnika.
- **Nemojte** primijeniti napunjenu brizgalicu ako je kutija oštećena ili se vidi da je ranije bila otvorena.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu nakon roka valjanosti navedenog na naljepnici.
- **Ne** tresite napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** uklanjati žuti zatvarač s napunjene brizgalice sve dok niste spremni injicirati.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako je bila zamrznuta.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako je pala na tvrdu površinu. Dio napunjene brizgalice može biti oštećen iako možda ne vidite oštećenje. Upotrijebite novu napunjenu brizgalicu i nazovite liječnika ili zdravstvenog radnika.

Važno: Čuvajte napunjenu brizgalicu i spremnik za odlaganje oštih predmeta daleko od pogleda i dohvata djece.

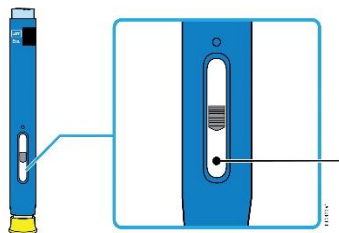
2.	Priprema za injiciranje lijeka AMGEVITA
----	---

2.a	Pričekajte 15 do 30 minuta da napunjena brizgalica dostigne sobnu temperaturu.
-----	--

PRIČEKAJTE
15 do 30
minuta

- Izvadite onoliko napunjenih brizgalica koliko vam je potrebno za injiciranje i sve neiskorištene napunjene brizgalice vratite u hladnjak.
- Ostavite napunjenu brizgalicu da se zagrijava prirodno.
- **Nemojte** zagrijavati napunjenu brizgalicu vrućom vodom, u mikrovalnoj pećnici ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Ne** tresite napunjenu brizgalicu ni u jednom trenutku.
- **Ne** vraćajte napunjenu brizgalicu natrag u hladnjak nakon što je dosegla sobnu temperaturu.
- Upotreba napunjene brizgalice na sobnoj temperaturi osigurava primjenu cjelokupne doze i omogućava ugodnije injiciranje.

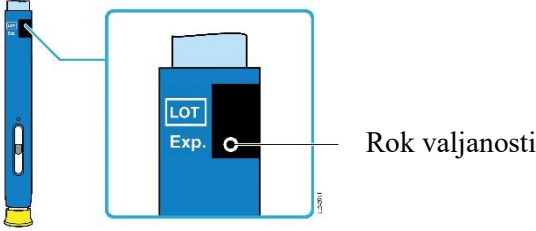
2.b	Provjerite lijek. Treba biti bistar i bezbojan do blijedožute boje.
-----	---

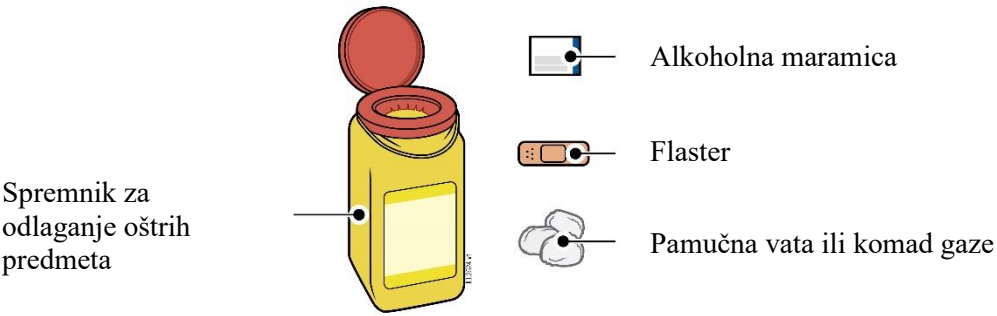


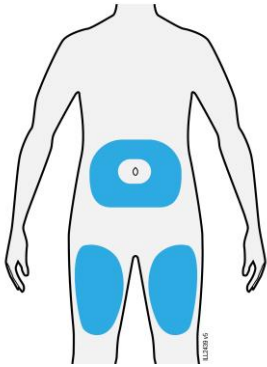
Lijek

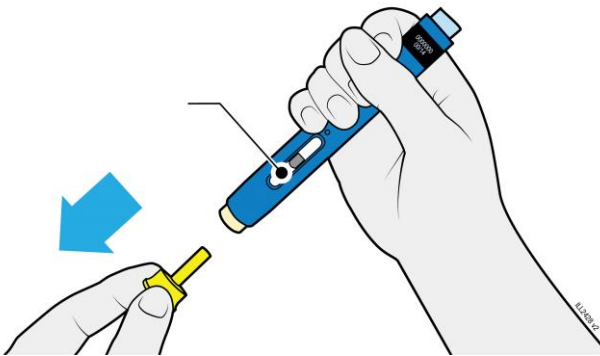
- U redu je ako vidite mjehuriće zraka u napunjenoj brizgalici.
- **Nemojte** primijeniti ako je lijek mutan ili je promijenio boju ili sadržava pahuljice ili čestice.

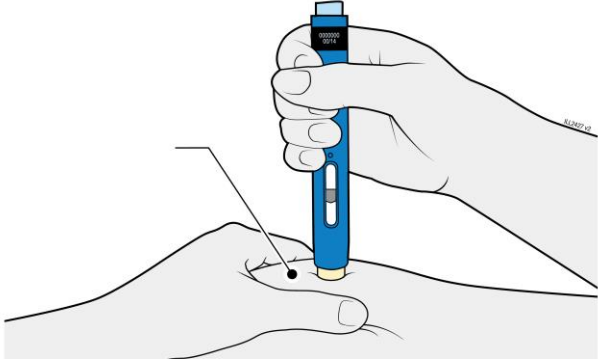
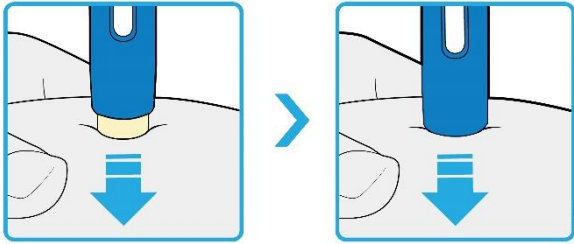
Važno: Ako je lijek mutan, promijenio je boju ili sadržava pahuljice ili čestice ili ako je napunjena brizgalica oštećena ili joj je istekao rok valjanosti, nazovite liječnika ili zdravstvenog radnika.

2.c	Provjerite rok valjanosti (EXP) i pregledajte ima li na napunjenoj brizgalici oštećenja.
 Rok valjanosti • Nemojte upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako je istekao rok valjanosti. • Nemojte koristiti napunjenu brizgalicu ako: ○ nedostaje žuti zatvarač ili nije dobro pričvršćen ○ ima napukline ili potrgane dijelove ○ je pala na tvrdu površinu. • Provjerite imate li odgovarajući lijek i dozu.	

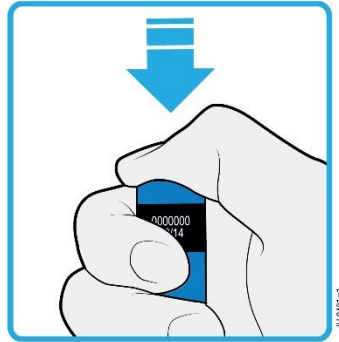
3.	Pripremite se za primjenu injekcije
3.a	Prikupite i postavite sljedeće predmete za injiciranje na čistu, ravnu i dobro osvijetljenu površinu.
 Spremnik za odlaganje oštih predmeta Alkoholna maramica Flaster Pamučna vata ili komad gaze • AMGEVITA napunjena brizgalica (na sobnoj temperaturi) • Spremnik za odlaganje oštih predmeta • Alkoholna maramica • Flaster • Pamučna vata ili komad gaze	

3.b	Injicirajte na 1 od ovih mjesta.
	
• Injicirajte u prednju stranu bedra ili trbuh (osim u području od 5 centimetara oko pupka). • Odaberite drugo mjesto za svaku injekciju. • Temeljito operite ruke sapunom i vodom. • Očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom. • Pustite da se koža sama osuši. • Nemojte dodirivati to područje prije injiciranja.	
Važno: Izbjegavajte područja s ožiljcima, strijama ili mjesta gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda.	

4.	Injiciranje lijeka AMGEVITA
Važno: Uklonite žuti zatvarač samo kada možete odmah injicirati lijek (unutar 5 minuta) jer se lijek može osušiti. Ne vraćajte zatvarač natrag na brizgalicu.	
4.a	Držite napunjenu brizgalicu tako da vidite prozorčić. Povucite žuti zatvarač ravno prema van. Možda ćete morati jako povući.
Prozorčić bi trebao biti vidljiv 	
• Nemojte uvijati, savijati ili mrdati žuti zatvarač kako biste ga skinuli. • Nikada nemojte staviti zatvarač natrag na iglu. Na taj se način može oštetiti igla. • Nemojte staviti prst unutar sigurnosnog štitnika krem boje. • Normalno je vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle ili na sigurnosnom štitniku krem boje.	

4.b	Stisnite kožu kako biste stvorili čvrstu površinu na mjestu injiciranja. Sigurnosni štitnik krem boje stavite uz stisnutu kožu.
	STISNITE kožu na mjestu injiciranja 
	• Držite kožu stisnutom dok ne završite s injiciranjem. • Uvjerite se da vidite prozorčić. • Provjerite je li napunjena brizgalica postavljena ravno na mjestu za injiciranje (pod kutom od 90 stupnjeva)
	GURNITE i držite uz kožu 
4.c	Čvrsto gurnite napunjenu brizgalicu prema dolje tako da se sigurnosni štitnik krem boje prestane pomicati. Držite napunjenu brizgalicu pritisnutom i nemojte je podizati.
	• Sigurnosni štitnik krem boje ulazi unutra i otključava svijetloplavi gumb za injiciranje.

PRITISNITE
svijetloplavi gumb za injiciranje

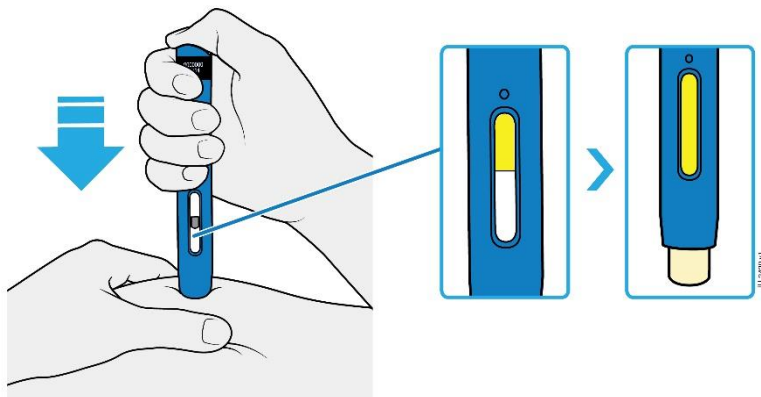


4.d

Nastavite pritiskati napunjenu brizgalicu prema dolje i pritisnite svijetloplavi gumb za injiciranje kako biste započeli s injiciranjem.

- Možda ćete čuti ili osjetiti škljocaj.
- Prozorčić će mijenjati boju u žutu.
- Sada možete otpustiti svijetloplavi gumb za injiciranje.

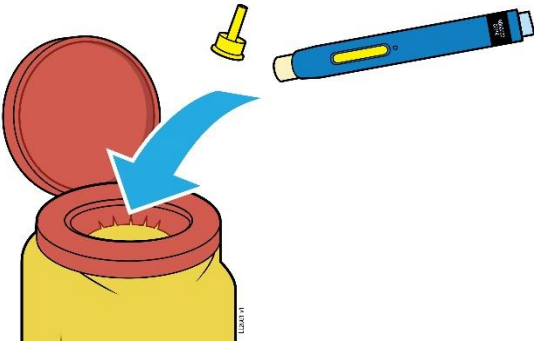
GLEDAJTE i POTVRDITE
da prozorčić u cijelosti mijenja boju u žutu



4.e Nastavite pritiskati napunjenu brizgalicu prema dolje. Kada prozorčić u potpunosti promijeni boju u žutu, injiciranje je dovršeno.

- Injiciranje može potrajati i do **10** sekundi.
- Možda ćete čuti ili osjetiti škljocaj.
- Podignite napunjenu brizgalicu dalje od kože.
- Sigurnosni štitnik krem boje zaključava se oko igle.

Važno: Ako prozorčić ne promijeni boju u žutu u cijelosti ili ako izgleda da lijek još uvijek izlazi, to znači da niste primili punu dozu. Odmah nazovite liječnika ili zdravstvenog radnika.

5.	Odlaganje lijeka AMGEVITA i provjera mjesta injiciranja
	
Važno: Nemojte baciti napunjenu brizgalicu u kućni otpad.	
5.a	Iskorištenu napunjenu brizgalicu i žuti zatvarač odložite u spremnik za odlaganje oštarih predmeta odmah nakon primjene. • Nemojte ponovno koristiti napunjenu brizgalicu. • Nemojte dodirivati sigurnosni štitnik krem boje.
5.b	Provjerite mjesto injiciranja. • Nemojte trljati mjesto injiciranja. • Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AMGEVITA 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici adalimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA. **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** držite kod sebe.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AMGEVITA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA
3. Kako primjenjivati lijek AMGEVITA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek AMGEVITA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AMGEVITA i za što se koristi

AMGEVITA sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunosni (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

AMGEVITA je namijenjena liječenju upalnih bolesti opisanih u nastavku:

- reumatoidnog artritisa
- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa
- artritisa povezanim s entezitisom
- ankilozantnog spondilitisa
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa
- psorijatičnog artritisa
- plak psorijaze
- gnojnog hidradenitisa (*Hidradenitis suppurativa*)
- Crohnove bolesti
- ulceroznog kolitisa
- nezaraznog uveitisa

Djelatna tvar u lijeku AMGEVITA, adalimumab, je ljudsko monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu za ciljnu tvar.

Ciljna tvar za adalimumab je protein koji se naziva faktor tumorske nekroze (TNF α) koji sudjeluje u radu imunosnog (obrambenog) sustava i čije su razine povišene pri gore navedenim upalnim bolestima. Vezivanjem za TNF α , AMGEVITA smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, AMGEVITA se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

AMGEVITA usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

AMGEVITA se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Utvrdi li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, AMGEVITA se može primijeniti sama.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se obično prvi puta pojavljuju u djetinjstvu.

AMGEVITA je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih i artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

AMGEVITA je namijenjena liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi, no ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek AMGEVITA kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upala zglobova povezana sa psorijazom.

AMGEVITA je namijenjena liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. AMGEVITA usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo raspadanje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

AMGEVITA je namijenjena liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. AMGEVITA se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina kod kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*) u odraslih i adolescenata

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična i često bolna upalna bolest kože. Simptomi mogu uključivati nodule (kvržice) koji su bolni na dodir i apscese (čireve) iz kojih može istjecati gnoj. Najčešće zahvaća specifične dijelove kože, poput područja ispod dojki i pazuha te područja na unutarnjem dijelu bedara, preponama i stražnjici. Na zahvaćenim mjestima mogu nastati i ožiljci.

AMGEVITA se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. AMGEVITA može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava.

AMGEVITA je namijenjena liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek AMGEVITA.

Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

AMGEVITA je namijenjena liječenju umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, možda će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne odgovorite dovoljno dobro, dobit ćete lijek AMGEVITA kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka.

AMGEVITA je namijenjena liječenju

- odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka.

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). AMGEVITA djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA

Nemojte primjenjivati lijek AMGEVITA:

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu, sepsu (infekciju krvi) ili neku drugu oportunističku infekciju (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunim sustavom) (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- Ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek AMGEVITA:

Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnom košu, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek AMGEVITA i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek AMGEVITA. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primате lijek AMGEVITA, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, ili druge oportunističke infekcije i sepsu koje, u rijetkim slučajevima, mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom AMGEVITA.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom AMGEVITA, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj **Kartici s podsjetnikom za bolesnika**. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao.
- Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste primili preventivnu terapiju za tuberkulozu.
- Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Putovanje / ponavljajuća infekcija

- Obavijestite svog liječnika ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivni HBV ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. AMGEVITA može u nositelja virusa uzrokovati reaktivaciju HBV-a. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunosti sustav, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.

Dob preko 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka AMGEVITA. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom AMGEVITA. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Operacije ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom kirurškom ili stomatološkom zahvatu, molimo da svog liječnika obavijestite o tome da primjenjujete lijek AMGEVITA. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom AMGEVITA.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti, poput multiple skleroze, odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek AMGEVITA donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cijepljenje

- Za vrijeme liječenja lijekom AMGEVITA ne smiju se primiti određena cjepiva jer sadrže žive, ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom AMGEVITA.
- Ako ste lijek AMGEVITA uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek AMGEVITA kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom AMGEVITA, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek AMGEVITA.

Povišena temperatura, modrice, krvarenje ili blijedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje Vam pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako imate povišenu temperaturu koju ne možete smanjiti, modrice ili ako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili nekim drugim TNF blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma (rak koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (rak koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga.
- Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora može se povećati ako primjenjujete lijek AMGEVITA. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i azatioprin ili 6-merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek AMGEVITA uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži javi nova tvorba ili ako se postojeća tvorba promijenila, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora

osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF primjerena za Vas.

Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom AMGEVITA može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

Kako bi se poboljšalo praćenje ovog lijeka, Vaš liječnik ili ljekarnik trebao bi zabilježiti naziv i broj serije lijeka kojeg ste dobili u svojem kartonu bolesnika. I vi također možete zabilježiti te podatke u slučaju da Vas se zatraže te informacije u budućnosti.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom AMGEVITA.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom mlađoj od 2 godine.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s plak psorijazom mlađoj od 4 godine.
- Ne primjenjujte lijek AMGEVITA djeci s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom mlađoj od 6 godina.

Drugi lijekovi i AMGEVITA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

AMGEVITA se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), steroidima ili analgeticima, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

AMGEVITA se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka AMGEVITA.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- AMGEVITA se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.
- U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale lijek AMGEVITA tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale lijek AMGEVITA.
- AMGEVITA se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primete lijek AMGEVITA tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek AMGEVITA (za više informacija o cjepljivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Upravljanje vozilima i strojevima

AMGEVITA može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka AMGEVITA može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

AMGEVITA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek AMGEVITA

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

AMGEVITA se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritisom iznosi 40 mg, a primjenjuje se kao pojedinačna doza svaki drugi tjedan.

Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka AMGEVITA. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, AMGEVITA se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom AMGEVITA, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s plak psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike s plak psorijazom je početna doza od 80 mg, nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek AMGEVITA morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*)

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku 2 injekcije od 80 mg u jednom danu ili 1 injekcije od 80 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg (u obliku 1 injekcije od 80 mg). Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan, kako Vam je propisao Vaš liječnik. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom otopinom.

Adolescenti s gnojnim hidradenitisom u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka AMGEVITA je početna doza od 80 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije. Ako ne postignete zadovoljavajući odgovor na terapiju lijekom AMGEVITA u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, Vaš liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (2 injekcije od 80 mg u jednom danu ili 1 injekcija od 80 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s Crohnovom bolešću

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Uobičajena početna doza lijeka je 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati doziranje na 20 mg svaki tjedan.

Napunjena brizgalica od 40 mg, ne može se primijeniti za dozu od 20 mg. Međutim, za dozu od 20 mg, dostupan je lijek AMGEVITA 20 mg u napunjenoj *štrcaljki*.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine od 40 kg ili više

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 160 mg (2 injekcije od 80 mg u jednom danu ili 1 injekcija od 80 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (2 injekcije od 80 mg u jednom danu ili 1 injekcija od 80 mg na dan u dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s ulceroznim kolitisom

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA je 80 mg, a zatim 40 mg (u obliku jedne injekcije od 40 mg) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navrš 18 godina dok primaju 40 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više

Uobičajena početna doza lijeka AMGEVITA je 160 mg (u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedne injekcije od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), a zatim 80 mg nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 80 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navršše 18 godina dok primaju 80 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek AMGEVITA onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek AMGEVITA mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunost sustav. AMGEVITA se može primjenjivati i sama.

Djeca i adolescenti s kroničnim nezaraznim uveitisom u dobi od 2 i više godina

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg

Uobičajena doza lijeka AMGEVITA je 20 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Napunjena brizgalica od 40 mg, ne može se primijeniti za dozu od 20 mg. Međutim, za dozu od 20 mg, dostupan je lijek AMGEVITA 20 mg u napunjenoj *štrcaljki*.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Uobičajena doza lijeka AMGEVITA je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

AMGEVITA se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Detaljne upute o ubrizgavanju lijeka AMGEVITA nalaze se u dijelu „Upute za primjenu”.

Ako primijenite više lijeka AMGEVITA nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek AMGEVITA češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite ga i obavijestite da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek AMGEVITA

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka AMGEVITA morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek AMGEVITA

Odluku o prekidu primjene lijeka AMGEVITA potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prestanka primjene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti barem još 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka AMGEVITA.

Primijetite li bilo koji od dolje navedenih znakova alergijske reakcije ili zatajenja srca, odmah obavijestite svog liječnika:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, obavijestite svog liječnika što je prije moguće:

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju,
- osjećaj slabosti ili umora,
- kašalj,
- trnce,
- utrnulost,
- dvoslike,
- slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože, primjerice oteklinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojenih nuspojava, uočenih pri primjeni adalimumaba.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- bol u trbuhu,
- mučnina i povraćanje,
- osip,
- mišićno-koštana bol.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,

- migrena,
- kompresija korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtnje),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrice,
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (probavne tegobe, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi sa bubrežima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina,
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oportunističke infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma),
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (rak kože),
- imunosni poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- nevoljno drhtanje,
- neuropatija,
- moždani udar,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),

- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- oticanje lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra,
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao upala oćnog živca i Guillain-Barréov sindrom koji može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoć rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (puknuće stijenke crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija hepatitisa B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunosnim sustavom),
- koćni vaskulitis (upala krvnih ćila u koći),
- Stevens-Johnsonov sindrom (po ćivot opasna reakcija sa simptomima slićnim gripi i osipom s mjehurićima),
- otekline lica povezana s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni koćni osip),
- sindrom slićan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje koće);
- lihenoidne koćne reakcije (crvenkasto-ljubićasti koćni osip koji svrbi).

Nepoznato (ućeštalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenićni T-stanićni limfom (rijetki rak krvi ćesto sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka koće),
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom ljudskim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najćeće se oćituće u obliku ljubićastih promjena (lezija) na koći,
- zatajenje jetre,
- pogorćanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaćeno kao koćni osip praćen s mišićnom slabošću),
- porast tjelesne tećine (za većinu bolesnika porast tećine bio je malen).

Neke nuspojave zabiljećene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu oćkriti samo krvnim pretragama, a ukljućuju sljedeće:

Vrlo ćesto (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povićena razina lipida u krvi,
- povićena razina jetrenih enzima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita u krvi,
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotutijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- niska razina leukocita, eritrocita i trombocita

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek AMGEVITA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena brizgalica otopine lijeka AMGEVITA može se čuvati na temperaturi najviše do 25 °C u razdoblju do 14 dana. Napunjenu brizgalicu morate zaštititi od svjetlosti i morate je baciti ako nije iskorištena u roku od 14 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AMGEVITA sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su L-laktatna kiselina, saharoza, polisorbat 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako AMGEVITA izgleda i sadržaj pakiranja

AMGEVITA je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

Jedno pakiranje sadrži 1, 2 ili 3 SureClick napunjene brizgalice od 80 mg za jednokratnu primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

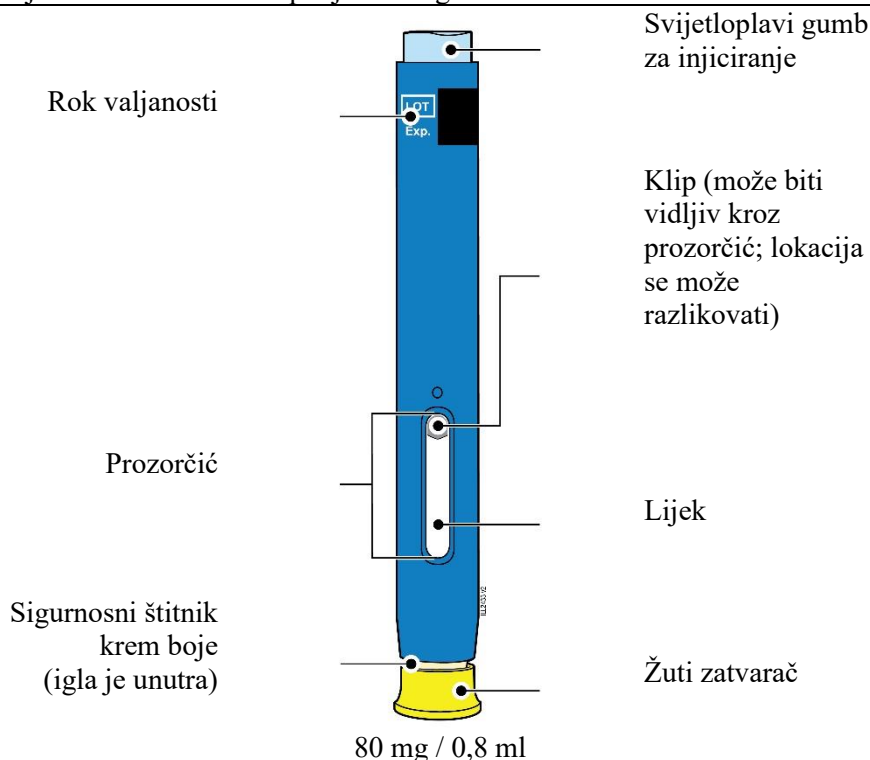
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA PRIMJENU 80 mg / 0,8 ml

Upoznajte se s dijelovima SureClick napunjene brizgalice



1. Važne informacije koje trebate znati prije injiciranja lijeka AMGEVITA

- Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju dok u potpunosti ne pročitate i razumijete ove upute za primjenu i ako niste primili obuku od svog liječnika ili zdravstvenog radnika.
- **Nemojte** primijeniti napunjenu brizgalicu ako je kutija oštećena ili se vidi da je ranije bila otvorena.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu nakon roka valjanosti navedenog na naljepnici.
- **Ne** tresite napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** uklanjati žuti zatvarač s napunjene brizgalice sve dok niste spremni injicirati.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako je bila zamrznuta.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako je pala na tvrdu površinu. Dio napunjene brizgalice može biti oštećen iako možda ne vidite oštećenje. Upotrijebite novu napunjenu brizgalicu i nazovite liječnika ili zdravstvenog radnika.

Važno: Čuvajte napunjenu brizgalicu i spremnik za odlaganje oštih predmeta daleko od pogleda i dohvata djece.

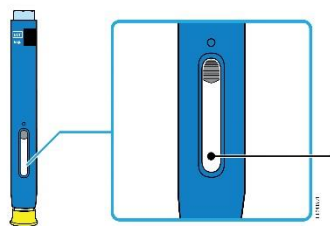
2.	Priprema za injiciranje lijeka AMGEVITA
----	---

2.a	Pričekajte 15 do 30 minuta da napunjena brizgalica dostigne sobnu temperaturu.
-----	--

PRIČEKAJTE
15 do 30
minuta

- Izvadite onoliko napunjenih brizgalica koliko vam je potrebno za injiciranje i sve neiskorištene napunjene brizgalice vratite u hladnjak.
- Ostavite napunjenu brizgalicu da se zagrijava prirodno.
- **Nemojte** zagrijavati napunjenu brizgalicu vrućom vodom, u mikrovalnoj pećnici ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Ne** tresite napunjenu brizgalicu ni u jednom trenutku.
- **Ne** vraćajte napunjenu brizgalicu natrag u hladnjak nakon što je dosegla sobnu temperaturu.
- Upotreba napunjene brizgalice na sobnoj temperaturi osigurava primjenu cjelokupne doze i omogućava ugodnije injiciranje.

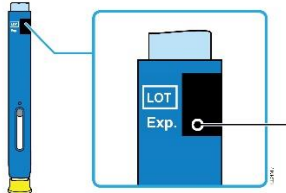
2.b	Provjerite lijek. Treba biti bistar i bezbojan do blijedožute boje.
-----	---



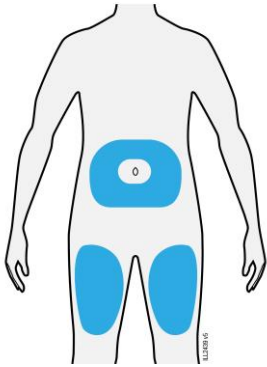
Lijek

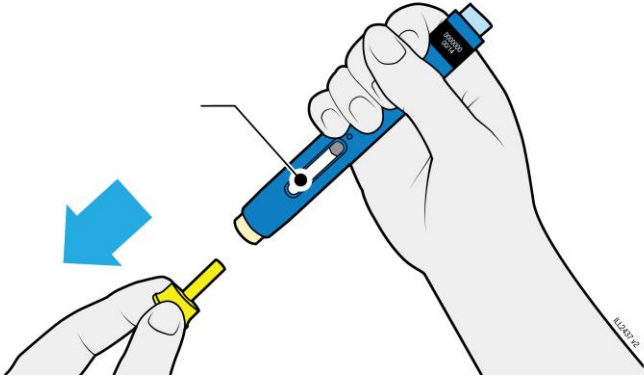
- U redu je ako vidite mjehuriće zraka u napunjenoj brizgalici.
- **Nemojte** primijeniti ako je lijek mutan ili je promijenio boju ili sadržava pahuljice ili čestice.

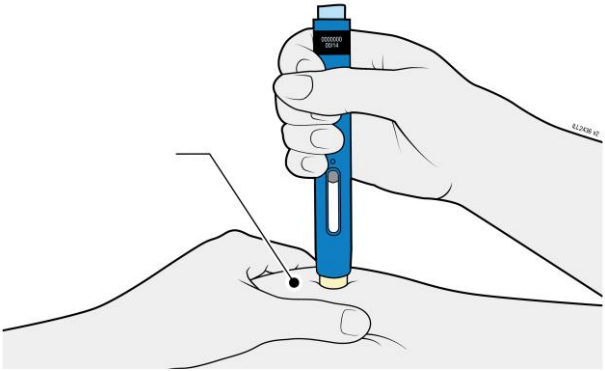
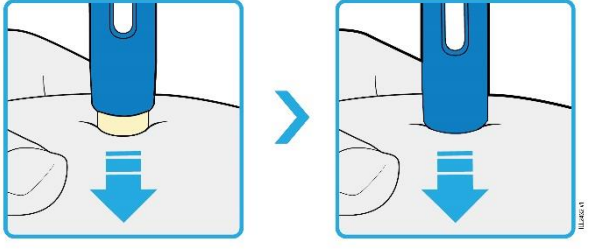
Važno: Ako je lijek mutan, promijenio je boju ili sadržava pahuljice ili čestice ili ako je napunjena brizgalica oštećena ili joj je istekao rok valjanosti, nazovite liječnika ili zdravstvenog radnika.

2.c	Provjerite rok valjanosti (EXP) i pregledajte ima li na napunjenoj brizgalici oštećenja.
 Rok valjanosti • Nemojte upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako je istekao rok valjanosti. • Nemojte koristiti napunjenu brizgalicu ako: ○ nedostaje žuti zatvarač ili nije dobro pričvršćen ○ ima napukline ili potrgane dijelove ○ je pala na tvrdu površinu. • Provjerite imate li odgovarajući lijek i dozu.	

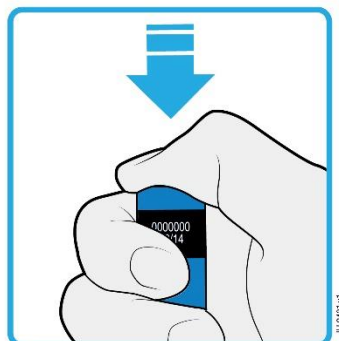
3.	Pripremite se za primjenu injekcije	
3.a	Prikupite i postavite sljedeće predmete za injiciranje na čistu, ravnu i dobro osvijetljenu površinu.	
 Spremnik za odlaganje oštih predmeta  Alkoholna maramica  Flaster  Pamučna vata ili komad gaze		
• AMGEVITA napunjena brizgalica (na sobnoj temperaturi) • Spremnik za odlaganje oštih predmeta • Alkoholna maramica • Flaster • Pamučna vata ili komad gaze		

3.b	Injicirajte na 1 od ovih mjesta.
	
	• Injicirajte u prednju stranu bedra ili trbuh (osim u području od 5 centimetara oko pupka). • Odaberite drugo mjesto za svaku injekciju. • Temeljito operite ruke sapunom i vodom. • Očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom. • Pustite da se koža sama osuši. • Nemojte dodirivati to područje prije injiciranja.
	Važno: Izbjegavajte područja s ožiljcima, strijama ili mjesta gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda.

4.	Injiciranje lijeka AMGEVITA
	Važno: Uklonite žuti zatvarač samo kada možete odmah injicirati lijek (unutar 5 minuta) jer se lijek može osušiti. Ne vraćajte zatvarač natrag na brizgalicu.
4.a	Držite napunjenu brizgalicu tako da vidite prozorčić. Povucite žuti zatvarač ravno prema van. Možda ćete morati jako povući.
	Prozorčić bi trebao biti vidljiv 
	• Nemojte uvijati, savijati ili mrdati žuti zatvarač kako biste ga skinuli. • Nikada nemojte staviti zatvarač natrag na iglu. Na taj se način može oštetiti igla. • Nemojte staviti prst unutar sigurnosnog štitnika krem boje. • Normalno je vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle ili na sigurnosnom štitniku krem boje.

4.b	Stisnite kožu kako biste stvorili čvrstu površinu na mjestu injiciranja. Sigurnosni štitnik krem boje stavite uz stisnutu kožu.
	STISNITE kožu na mjestu injiciranja 
	• Držite kožu stisnutom dok ne završite s injiciranjem. • Uvjerite se da vidite prozorčić.
	• Provjerite je li napunjena brizgalica postavljena ravno na mjestu za injiciranje (pod kutom od 90 stupnjeva)
	GURNITE i držite uz kožu 
4.c	Čvrsto gurnite napunjenu brizgalicu prema dolje tako da se sigurnosni štitnik krem boje prestane pomicati. Držite napunjenu brizgalicu pritisnutom i nemojte je podizati.
	• Sigurnosni štitnik krem boje ulazi unutra i otključava svijetloplavi gumb za injiciranje.

PRITISNITE
svijetloplavi gumb za injiciranje

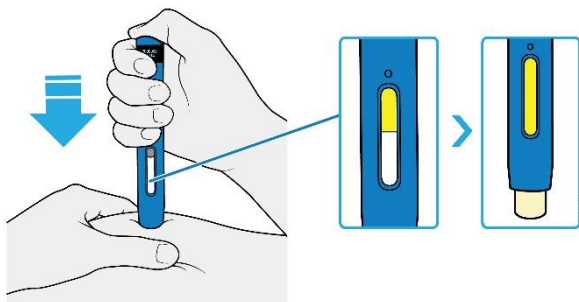


4.d

Nastavite pritiskati napunjenu brizgalicu prema dolje i pritisnite svijetloplavi gumb za injiciranje kako biste započeli s injiciranjem.

- Možda ćete čuti ili osjetiti škljocaj.
- Prozorčić će mijenjati boju u žutu.
- Sada možete otpustiti svijetloplavi gumb za injiciranje.

GLEDAJTE i POTVRDITE
da prozorčić u cijelosti mijenja boju u žutu

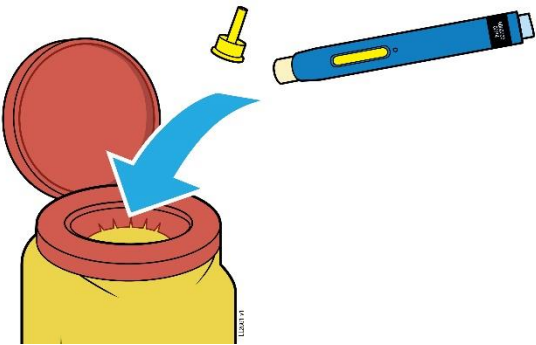


4.e

Nastavite pritiskati napunjenu brizgalicu prema dolje. Kada prozorčić u potpunosti promijeni boju u žutu, injiciranje je dovršeno.

- Injiciranje može potrajati i do **15** sekundi.
- Možda ćete čuti ili osjetiti škljocaj.
- Podignite napunjenu brizgalicu dalje od kože.
- Sigurnosni štitnik krem boje zaključava se oko igle.

Važno: Ako prozorčić ne promijeni boju u žutu u cijelosti ili ako izgleda da lijek još uvijek izlazi, to znači da niste primili punu dozu. Odmah nazovite liječnika ili zdravstvenog radnika.

5.	Odlaganje lijeka AMGEVITA i provjera mjesta injiciranja
	
Važno: Nemojte baciti napunjenu brizgalicu u kućni otpad.	
5.a	Iskorištenu napunjenu brizgalicu i žuti zatvarač odložite u spremnik za odlaganje oštarih predmeta odmah nakon primjene. • Nemojte ponovno koristiti napunjenu brizgalicu. • Nemojte dodirivati sigurnosni štitnik krem boje.
5.b	Provjerite mjesto injiciranja. • Nemojte trljati mjesto injiciranja. • Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.