

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Amsparity 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg adalimumabot tartalmaz 0,4 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőnként.

Az adalimumab olyan rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög ovarium eredetű sejtekben állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok

Az Amsparity 20 mg oldatos injekció 0,08 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,4 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőnként, ami 0,2 mg/ml poliszorbát 80-nak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Átlátszó, színtelen vagy nagyon halvány barna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

Az Amsparity metotrexáttal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott 2 éves kortól olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerre (DMARD). Az Amsparity egyedül is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő (a monoterápiában mutatott hatásossággal kapcsolatban lásd 5.1 pont). Az adalimumabot 2 évesnél fiatalabb betegek esetén nem vizsgálták.

Enthesitis-asszociált arthritis

Az Amsparity az aktív, enthesitis-asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták (lásd 5.1 pont).

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Amsparity súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és a fényterápiákra.

Gyermekekori Crohn-betegség

Az Amsparity közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésekre, beleértve

a primer étrendi kezelést, és egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a kezeléseket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Gyermekekori uveitis

Az Amsparity a gyermekekori krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évesnél idősebb betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Amsparity-vel történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amikre az Amsparity javallott. Javasolt, hogy a személyek az Amsparity-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). Az Amsparity-vel kezelt betegeknél betegkárt kell adni.

Ha az orvos ezt megfelelőnek ítéli, akkor a helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek önmaguknak is beadhatják az Amsparity-t, szükség szerint orvosi ellenőrzés mellett.

Az Amsparity-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más gyógyszerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

Az Amsparity ajánlott adagja polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (1. táblázat). Az Amsparity-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: Az Amsparity dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg – < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelési időn belül éri el. A kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Az adalimumabnak 2 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiegészítésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Enthesitis-asszociált arthritis

Az Amsparity ajánlott adagja enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő, 6 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (2. táblázat). Az Amsparity-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

2. táblázat: Az Amsparity dózisa enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg – < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

Az adalimumabot nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb, enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő betegeknél.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Amsparity ajánlott adagja gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő, 4–17 éves betegeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: Az Amsparity dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg – < 30 kg	A kezdő adag 20 mg, amelyet minden második héten 20 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve
≥ 30 kg	A kezdő adag 40 mg, amelyet minden második héten 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve

A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt.

Ha újabb adag Amsparity-kezelés javasolt, a fenti adagolási útmutatót és kezelési időtartamot kell követni.

Az adalimumab biztonságosságát plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

Az adalimumabnak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori Crohn-betegség

Az Amsparity ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő 6–17 éves betegeknél a testtömegtől függ (4. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: Az Amsparity dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis a 4. héttől kezdve
< 40 kg	40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten.	20 mg minden második héten

≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten.	40 mg minden második héten
---------	---	----------------------------

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet az adag emelése:

- < 40 kg: 20 mg minden héten
- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy 80 mg minden második héten

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Az adalimumabnak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermeckori uveitis

Az Amsparity ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermeckori uveitisben nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli adalimumab-kezeléssel.

5. táblázat: Az Amsparity dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	20 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

Az Amsparity-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknek vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknek egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az Amsparity telítő adagjának 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

Az adalimumabnak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a folyamatos, hosszú távú kezelés előnyeit és kockázatát évente értékelni (lásd 5.1 pont).

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Vese- és/vagy májkárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták ezen betegpopulációkban. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegtájékoztatóban található.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és kiszerelésben is elérhető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosis vagy más súlyos fertőzés, mint sepsis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos – súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért az Amsparity-vel való kezelés előtt, alatt és után a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzésekre, beleértve a tuberculosis is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot is igénybe vehet, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Az Amsparity-vel való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegeknél, beleértve a krónikus és a lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nincs kontrollálva. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál, akik olyan területen jártak, ahol nagy a kockázata a tuberculosis fertőzésnek vagy az endémiás mycosisoknak, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis, az Amsparity-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél az Amsparity-vel való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgálásban kell részesíteni őket. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki, az Amsparity-vel való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő antibiotikumos és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés nincs kontrollálva. Az orvos különös gonddal kell döntsön az Amsparity alkalmazásáról olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések, illetve fertőzésekre hajlamosító tényezők szerepelnek, az immunszuppresszív gyógyszerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Adalimumabbal kezelt betegeknél leírtak súlyos fertőzéseket, beleértve a sepsist is, melyeket bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba-, parazita- és vírusfertőzés vagy egyéb opportunist fertőzés, például listeriosis, legionellosis és pneumocystis-fertőzés okozott.

A klinikai vizsgálatokban további súlyos fertőzéseket, köztük pneumóniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

Adalimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és az új tuberculosis kialakulását is. A bejelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) eseteket egyaránt tartalmaztak.

Az Amsparity-vel történő kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis szempontjából, melynek során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosismal kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg előzőleg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint hogy a múltban vagy jelenleg immunuszuppresszív kezelés alatt állt-e. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok (úgy mint tuberkulinbőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (a helyi irányelvek szerint). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a betegkártyában. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberkulinbőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetén.

Ha aktív tuberculosisist diagnosztizáltak, az Amsparity-kezelést tilos elkezdni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt esetekben nagyon gondosan kell mérlegelni a kezelés előny/kockázat arányát.

Látens tuberculosis gyanúja esetén tuberculosis kezelésében jártas orvossal kell konzultálni.

Ha látens tuberculosisist diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberculosicus profilaktikus kezelést kell kezdeni az Amsparity alkalmazásának megkezdése előtt.

Amsparity-kezelés indítása előtt az antituberculosicus profilaktikus kezelést azoknál a betegeknél is fontolóra kell venni, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberculosicus kezelés ellenére előfordultak a tuberculosis reaktiválódásának esetei adalimumabbal kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, az adalimumab-kezelés alatt ismét kialakult tuberculosis.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Amsparity-kezelés alatt vagy után a tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, hőemelkedés, kedvetlenség) megjelenése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunistafertőzések

Az adalimumab-kezelést kapó betegeknél opportunistafertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknél nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késlekedését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan jelek és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonalis infiltrátumok, illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és az Amsparity adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknél a diagnózis megállapítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

Hepatitis B reaktiválódása

Idült hepatitis B vírus hordozó (azaz a felszíni antigén pozitív) betegeknél előfordult a hepatitis B reaktiválódása, amikor TNF-antagonista- (köztük adalimumab-) kezelésben részesültek. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. Az Amsparity-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV fertőzés irányában vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

Az Amsparity-terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV fertőzésre utaló jelek és tünetek. A HBV hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából

végzett TNF-antagonista és antivirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása történik, abba kell hagyni az Amsparity adását, és hatékony antivirális szer adását, valamint megfelelő támogató kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot is, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség (közte a sclerosis multiplex és a neuritis nervi optici) és a perifériás demyelinisációs betegség (közte a Guillan–Barré-szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával álltak összefüggésben. A gyógyszer felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor az Amsparity-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisációs betegségben szenvedő betegeknél: ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni az Amsparity adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknek neurológiai vizsgálatot kell végezni az Amsparity-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

Az adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során ritkán beszámoltak súlyos allergiás reakciókról, míg nem súlyos allergiás reakciók is előfordultak nem gyakran. Az adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciókat, beleértve az anaphylaxiát. Ha anaphylaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, az Amsparity adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést el kell kezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, adalimumabbal kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú túlérzékenységi reakciót, sem alacsonyabb immunglobulin-szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor T-, B- és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a TNF-antagonistát kapó betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukaemia eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukaemia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknek a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges kockázata nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-antagonistákkal, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdésekor ≤ 18 éves életkor) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) malignitásokról számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt. Az esetek mintegy fele lymphoma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük ritka malignitások is, amelyek rendszerint az immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknek a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphoma eseteket észleltek. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenicus

T-sejtes lymphoma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin adalimumabbal történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki az Amsparity-vel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek a kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél az adalimumab-kezelést a malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek adalimumab-kezelésbe történő bevonásának a mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknél, akik PUVA-kezelést kaptak, az Amsparity-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot is (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közepesen súlyos – súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, valamint feji és nyaki) daganatot észleltek, mint a kontrollesoortban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt, ezért a COPD-ben szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (pl. hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy primer cholangitis sclerotisansban szenvedő betegeknél) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonisták alkalmazása kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumabbal kapcsolatban hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben az Amsparity-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). Az Amsparity-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél jelentős hematológiai eltérések igazolódnak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt részt vevőjénél hasonló antitestválaszt figyeltek meg a Pneumococcus 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenza vírus vakcinájával szemben. Nincs adat arról, hogy az adalimumabbal kezelt betegeknél az élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltás alkalmazása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Az adalimumab-kezelés megkezdése előtt ajánlott a gyermekkorú betegeknél, hogy – ha lehetséges – kapjanak meg minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

Az adalimumabbal kezelt betegeknél – az élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt a csecsemő oltása élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG-vakcinával), mert *in utero* adalimumab hatásának volt kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását, illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben lévő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak adalimumabbal kezelt betegeknél. Az Amsparity-t csak fokozott óvatossággal szabad alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedő betegek kezelésére. Az Amsparity alkalmazása ellenjavallt a közepesen súlyos – súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). Az Amsparity-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

Az Amsparity-vel való kezelés autoantitestek képződését eredményezheti. Az adalimumab hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha az Amsparity alkalmazása után lupushoz hasonló szindróma tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni az Amsparity alkalmazását (lásd 4.8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) és TNF-antagonisták együttes adása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül az anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amikor a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és az anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és az anakinra kombináció alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (DMARD-ok, mint pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerköölcsönhatások miatt (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során az adalimumabbal kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Az Amsparity-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és a megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt, arthroplasticán áteső betegekkal szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség kezelésének hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján az adalimumab nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

Idősek

Az adalimumabbal kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évesnél fiatalabbaknál (1,5%), ami néhányuknál végzetes volt. Az idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a „Védőoltások” részben.

Ismert hatású segédanyagok

Poliszorbát

Ez a készítmény poliszorbát 80-at tartalmaz. Az Amsparity 20 mg oldatos injekció 0,08 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,4 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőnként, ami 0,2 mg/ml poliszorbát 80-nak felel meg. A poliszorbát 80 túlérzékenységi reakciókat okozhat.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,4 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva is. Ha az adalimumabot kombinációban adták a metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. Az adalimumab metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

Az Amsparity és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) és TNF-antagonisták együttládása”).

Az Amsparity és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) és TNF-antagonisták együttládása”).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását a terhesség megelőzése érdekében, és a fogamzásgátlás alkalmazásának folytatását az utolsó Amsparity-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagy számú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 olyan esetet, amikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy CD-ben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a major születési rendellenességek születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyek kimenetele legalább egy, major fejlődési rendellenességgel élve született csecsemő volt, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95%-os CI: 0,38–4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95%-os CI: 0,31–4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95%-os CI: 0,45–2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetén a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú

daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmokban végzett fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embryotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa-gátló hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normál immunreakcióit, ezért az adalimumab csak akkor alkalmazható a terhesség alatt, ha az egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába, ami fokozza a csecsemőnél a fertőzések kialakulásának a kockázatát. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya a terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt a csecsemő élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG-oltás) történő oltása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett, korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, és az anyai szérumban 0,1–1% koncentrációban van jelen. Szájon át adva, az immunglobulin G fehérjék intestinalis proteolízist szenvednek, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatók a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen az Amspanity alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az adalimumab kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Amspanity alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az adalimumabot 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollós és nyílt vizsgálatokban, 60 hónapig vagy még tovább. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axialis spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollós vizsgálatokban 6089 beteg részesült adalimumab-kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlítható gyógyszert a kontrollós periódusban és a spontán jelentés során.

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollós részében mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést, az adalimumabbal kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontrollal kezelt betegeknél 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom voltak.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak az adalimumab alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így az adalimumab is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekezőképességét. Az adalimumab alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a sepsist, az opportunista fertőzéseket és a TBC-t), a HBV reaktiválódásáról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát).

Súlyos hematológiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak. Ilyenek pl. a pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisatiós betegségek néhány esete, valamint lupus, lupusszal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknél észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások vannak szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

6. táblázat: Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitaferőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumoniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumoniát is)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotisáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist is), opportunistá fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigydaganatot is), melanoma**
	Ritka	Leukaemia ¹
	Nem ismert	Hepatosplenikus T-sejtes lymphoma ¹ , Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹ , Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist is), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, kiszáradás
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypaesthesiát is), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történés ¹ , tremor, neuropathia

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisatiós betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain–Barré-szindróma) ¹
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus ¹ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, kipurulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, artériás occlusio, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Pulmonalis embolia ¹ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹
	Ritka	Pulmonalis fibrosis ¹
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia, arcoedema
	Ritka	Bélperforatio ¹
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis, hepatitis B kiújulása ¹ , autoimmun hepatitis ¹
	Nem ismert	Májelégtelenség ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkütiés (beleértve az exfoliatív bőrkütiést is)

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist is) ¹ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az eczemát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegképződés
	Ritka	Erythema multiforme ¹ , Stevens–Johnson-szindróma ¹ , angiooedema ¹ , bőr vasculitis ¹ , lichenoid bőrreakció ¹
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupusszerű szindróma ¹
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkült vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakciót (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, pyrexia ¹
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastinidő megnyúlását is), az autoantitest-vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
	Nem ismert	Testtömeg növekedése ²
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebgyógyulási zavar

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve

¹ a spontán beszámolókat is beleértve

² 4–6 hónapos kezelési időszak alatt a kiindulási értékhez képest a testtömeg átlagos változása az adalimumab esetében +0,3 kg és +1,0 kg között volt a felnőtt indikációkban, míg a placebo esetében ugyanez –0,4 kg és +0,4 kg között volt. Vizsgálatok hosszú távú kiterjesztési szakaszában 5-6 kg-os testtömegnövekedést is megfigyeltek átlagosan kb. 1-2 év expozíció során, kontrollcsoport nélkül, különösen a Crohn-betegségben

és a colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem tisztázott, de összefügghet az adalimumab gyulladáscsökkentő hatásával.

Uveitis

A biztonságossági profil a minden második héten adalimumabbal kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Beadást követő helyi reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban az adalimumabbal kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo vagy aktív kontrollcsoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban a fertőzések arányszáma az adalimumabbal kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg betegévenként 1,46 volt a placebo és az aktív kontrollkészítménnyel kezelt betegek csoportjában. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. Az adalimumab-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt betegévenként az adalimumab-csoportban, míg 0,03 volt betegévenként a placeboval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollos és nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be, többek között tuberculosisról (miliaris és extrapulmonalis előfordulással) és invazív oportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosos megbetegedések többsége a kezelés első nyolc hónapjában következett be, és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

Adalimumabbal juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249 gyermekgyógyászati betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezenkívül Crohn-betegségben szenvedő, gyermekgyógyászati betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192 betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 80,0 betegévnyi expozíciónak kitett, 77 gyermekgyógyászati betegnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitisben szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett, 60 gyermekgyógyászati betegnél nem figyeltek meg malignitást.

Az adalimumab hatásait közepes vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő, legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidenciaintervallum) az 5291, adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4–10,5), míg az 3444 fős kontrollcsoportban 6,3 (3,4–11,8) volt. (A kezelés medián időtartama az adalimumab-csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban

3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidenciaintervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 8,8 (6,0–13,0), míg a kontrollcsoportban 3,2 (1,3–7,6) volt. E bőrrákok közül a laphámcarcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidenciaintervallum) az adalimumab-csoportban 2,7 (1,4–5,4), a kontrollcsoportban 0,6 (0,1–4,5) volt. A lymphomák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidenciaintervallum) az adalimumabbal kezelt betegek körében 0,7 (0,2–2,7), a kontrollok esetében 0,6 (0,1–4,5) volt.

E vizsgálatok kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint a befejezett nyílt kiterjesztett vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követték (több mint 26 439 betegévnnyi kezelés), a rosszindulatú daganatok (kivéve a lymphomát és nem melanomás bőrrákot) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A forgalomba hozatal után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok 1000 betegévre vetített, spontán bejelentett gyakorisága kb. 2,7. A nem melanomás bőrrákok 1000 betegévre számított, spontán bejelentett gyakorisága 0,2, a lymphomáké pedig 0,3 (lásd 4.4 pont).

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett szérumbmintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I - V. rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezelték 11,9%-ánál, míg a placebóval és aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441, adalimumabbal kezelt beteg közül kettőnél alakultak ki újonnan fellépő lupusszerű szindróma klinikai jelei. A betegek állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus ephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél az adalimumabbal végzett, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4-104 hetes kontrollos periódusban a GPT (ALAT)-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-ánál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4–17 éves és enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6–17 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos, III. fázisú vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-ánál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett. A legtöbb GPT -szint emelkedés együtt adott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 – < 4 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos, III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT -szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes III. fázisú vizsgálatokban a GPT -nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál és a kontrollkezelés mellett is a kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatban két, testtömegre korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták legfeljebb 52 kezelési hétig, testtömegre korrigált indukciós kezelést követően. A

vizsgálatok során a betegek 2,6%-ánál (5/192), akik közül 4 egyidejűleg immunszuppresszáns is kapott a kiinduláskor, a GPT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT -nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál és a kontrollkezelés mellett is a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal végzett (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett), legfeljebb 80 hétig tartó kontrollos vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontrollcsoportnál 105,0 nap medián expozíciós idő esetén, a GPT -szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

A klinikai vizsgálatokban az emelkedett GPT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt, és a kezelés folytatása mellett megszűnt. Az adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint pl. a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitiszt.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott adalimumab-kezelés esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek dóziskorlátozó toxicitásra utaló jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/ttkg-os dózis többszörös alkalmazása volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa- (TNF- α) gátlók. ATC kód: L04AB04

Az Amsparity hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását azáltal, hogy megakadályozza a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF-receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC₅₀-értéke 0,1–0,2 nM).

Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis reaktánsok (C-reaktív protein [CRP] és süllyedés [ESR]), illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős mátrix-metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható az adalimumab alkalmazása után. Az adalimumabbal kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai paramétereiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és hidradenitis suppurativában is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg az adalimumab-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF-alfa csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya-gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Felnőttkori rheumatoid arthritis

Az adalimumabot több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és jól kontrollált vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közepesen súlyos – súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves betegek voltak, akiknél legalább egy, betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel, és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (metotrexát-intolerancia esetén 10 mg) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a stabilan heti 10-25 mg maradt. A vizsgálat során 20, 40, illetve 80 mg adalimumabot vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind közepesen súlyos – súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, ≥ 18 éves betegek voltak, és esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20, illetve 40 mg adalimumabot kaptak sc. injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III vizsgálatban 619 közepesen súlyosan és súlyosan aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5-25 mg-os metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placeboinjekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg adalimumabot kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg adalimumabot kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget választottak be egy nyílt, kiterjesztett fázisba, melynek során kéthetente 40 mg adalimumab/metotrexát kombinációt kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebbe a vizsgálatba 636, közepesen súlyos – súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott reumaellenes kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezelések metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten, 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban 799 felnőtt, közepesen súlyos – súlyos, aktív korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexáttal kombinációban adott 40 mg adalimumab, a 40 mg adalimumab-monoterápia, illetve a metotrexát-monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve rheumatoid arthritisben az ízületi károsodás rosszabbodásának sebessége csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztésű vizsgálatba, amelyben 40 mg adalimumabot alkalmaztak minden második héten, legfeljebb 10 évig.

Az RA I, II és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg az RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24, illetve 26 hét elteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50-es választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló, adalimumabbal kezelt betegek százalékos aránya konzisztens volt az RA I, II és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása a 7. táblázatban található.

7. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollált arthritis psoriaticában (betegek százaléka)

Válasz	RA I vizsgálat ^{a**}		RA II vizsgálat ^{a**}		RA III vizsgálat ^{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 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52. héten

^b 40 mg adalimumab minden második héten alkalmazva

^c MTX = metotrexát

^{**} $p < 0,01$, adalimumab *versus* placebo

Az RA I–IV vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok mindegyike (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról pontszám, rokkantsági index (HAQ) pontszám, CRP (mg/dl) értéke) egyedileg is javulást mutatott 24, illetve

26 hét elteltével a placebocsoporthoz képest. Az RA III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. Az adalimumabra randomizált, minden második héten 40 mg-mal kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a kéthetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 beteg (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a kéthetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 beteg (79,0%) adott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, az adalimumab mellett standard terápiával kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el, mint a placeboval és a standard terápiával kezelték ($p < 0,001$).

Az RA I–IV vizsgálatban, az adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20 és 50 választ értek el a placebocsoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a kezelés megkezdése után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát-kezelésben korábban nem részesült, korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát monoterápia vagy az adalimumab monoterápia az 52. héten, és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: ACR válasz az RA V vizsgálatban (a betegek százaléka)

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

^a a p-érték a metotrexát-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

^b a p-érték az adalimumab-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

^c a p-érték az adalimumab-monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az 542 betegből, akiket kéthetente 40 mg adalimumabra randomizáltak, 170 betegnél folytatták a 40 mg adalimumab-kezelést minden második héten, 10 éven keresztül. Közülük 154 beteg (90,6%) adott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) adott ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) adott ACR 70 választ.

Az 52. héten az adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 (CRP) < 2,6), szemben a metotrexát-monoterápiát kapó 20,6% és adalimumab-monoterápiában részesült 23,4% beteggel. Az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és az adalimumab-monoterápia ($p < 0,001$) az alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében, amennyiben korai, közepesen súlyos – súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$). Az

eredetileg adalimumab-monoterápiára vagy adalimumab/metotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül, akik beléptek a nyílt kiterjesztett vizsgálatba, 171 beteg fejezte be a 10 éves adalimumab-kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben az adalimumabbal kezelt betegek rheumatoid arthritise átlagosan 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiailag értékelték, és a változást módosított teljes Sharp-pontértékkel (modified Total Sharp Score, mTSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 9. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 81-et értékelték radiológiailag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, azaz az mTSS-pontértékben bekövetkezett változás 0,5 vagy még alacsonyabb volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 79-et értékelték radiológiailag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, azaz az mTSS-pontértékben bekövetkezett változás 0,5 vagy még alacsonyabb volt a kiindulási értékhez képest.

9. táblázat: Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo / MTX ^a	Adalimumab/ MTX 40 mg minden második héten	Placebo/MTX – adalimumab/MTX (95%-os konfidenciaintervallum ^b)	p-érték
Teljes Sharp-pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4–3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9–2,2)	< 0,001
JSN ^d pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3–1,4)	0,002

^a metotrexát

^b 95%-os konfidenciaintervallum a metotrexát és az adalimumab pontszámváltozása közötti különbségre

^c rang-analízis alapján

^d ízületi rés beszűkülése (joint space narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is megerősítették, és módosított teljes Sharp-pontértékben fejezték ki (lásd 10. táblázat).

10. táblázat: Átlagos radiológiai változások az 52. héten az RA V vizsgálatban

	Metotrexát n = 257 (95%-os konfidencia-intervallum)	Adalimumab n = 274 (95%-os konfidencia-intervallum)	Adalimumab / metotrexát n = 268 (95%-os konfidencia-intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp-pontérték	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pontérték	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 pontérték	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

-
- ^a a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint.
- ^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint.
- ^c a p-érték az adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint.

52, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százalékos aránya (a módosított teljes Sharp-pontérték változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát-monoterápia eredményével (37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és adalimumab-monoterápiával (50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp-pontérték átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát monoterápiára, adalimumab monoterápiára, illetve adalimumab/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknél sorrendben 10,8; 9,2 és 3,8 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknél az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt.

Életminőség és fizikai funkció

Az Egészségfelmérő Kérdőív (Health Assessment Questionnaire, HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti, megfelelő és jól kontrollált vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre meghatározott elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált 6 hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexben a placebóval összehasonlítva, és az RA III vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey, SF 36) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg adalimumab dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (Functional assessment of chronic illness therapy, FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag szignifikáns javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónapon) keresztül fenntartható volt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónapig) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát-monoterápiában és az adalimumab-monoterápiában. Ezek a változások a 104. hétig fennmaradtak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Felnőttkori plakkos psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , illetve ≥ 10 PASI), akik szisztémás kezelésre vagy fototerápiára alkalmasak voltak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos – súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre alkalmasak voltak.

A Psoriasis I (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú adalimumabot kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. 16 hetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI pontszám-javulást) mutató betegek a „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33. héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újra randomizálták, és további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI érték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a metotrexátéval és a placeboéval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót vagy egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát dózist kaptak, és ezt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dózissal emelték, vagy egy 80 mg-os adalimumab kezdő dózisban részesültek, amit 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs az adalimumabot és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és $\geq$ PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA pontszám az „enyhétől” (< 1%) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes II. fázisú és III. fázisú psoriasis vizsgálatban részt vevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba való beválogatásra, amelyben az adalimumabot legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 11. és 12. táblázat).

11. táblázat: Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat hatásossági eredményei a 16. héten

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a a PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

12. táblázat: Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat hatásossági eredményei a 16. héten

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten 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:tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo^b p < 0,001 adalimumab vs. metotrexát^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo^d p < 0,05 adalimumab vs. metotrexát

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő kontroll elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest < PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknel észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akiknél a placebóra randomizálást követően elvesztették a megfelelő kontrollt, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba, a 12 hetes újbóli kezelést követően a betegek 38%-ánál (25/66) és 24 hetes kezelést követően 55%-ánál (36/66) alakult ki ismét a PASI 75 válasz.

Összesen 233 beteg – akik a 16. és a 33. héten PASI 75 válaszadók voltak – részesült folyamatos adalimumab-kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta az adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban. A PASI 75 terápiás válaszarány ezeknél a betegeknel 74,7%, a tiszta vagy minimális PGA pedig 59,0% volt a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben választ nem adónak tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dóziseszkalációra került sor, ezeknél a betegeknel a PASI 75 terápiás válaszarány 69,6% és a tiszta vagy minimális PGA 55,7% volt a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil választ adó személy vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tüneteinek visszatéréséig, a relapszusig („közepes” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) kb. 5 hónapos medián időtartam telt el. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tiszta” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapszusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknel, akiknek volt relapszusuk és 88,8% [95/107] olyan betegeknel, akiknek nem volt relapszusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint az abbahagyás előtt.

A placebohoz (I. és II. vizsgálat) és a metotrexáthoz (II. vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén szignifikáns volt a placebohoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI válasz miatt, 26,4% (92/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve 37,8% (132/349 beteg) a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálatban (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a placebóval hasonlították össze 72 betegnel, akik a közepeستől a súlyosig terjedő krónikus plakkos psoriasisban

szenvedtek kézfej és/vagy lábfej érintettséggel. A betegek kezdő adagja 80 mg volt, melyet 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag adalimumab vagy placebo követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tisztá” vagy „majdnem tiszta” PGA pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) ($p = 0,014$).

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217, közepesen súlyos – súlyos köröm psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebokezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés követett további 26 héten át. A köröm psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm psoriasis súlyossági indexet (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), a köröm psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) és a köröm psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 13. táblázat). Az adalimumab köröm psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérzettség mellett (testfelület-érzettség: $\geq 10\%$ – a betegek 60%-a; és $< 10\%$ és $\geq 5\%$ – a betegek 40%-a) igazolták.

13. táblázat: Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredményei a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét Placebo-kontrollos		26. hét Placebo-kontrollos		52. hét Nyílt elrendezésű
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 109	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tisztá/minimális és ≥ 2 -fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

Az adalimumabbal kezelt betegeknél a DLQI statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebóhoz képest.

Felnőtkori Crohn-betegség

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát több mint 1500, közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn’s Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 – ≤ 450) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok együttes alkalmazását állandó dózisban engedélyezték. E szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat, a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelte. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg és

a 2. héten 80 mg adalimumabbal, vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezelték. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelte. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezelték nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be a minden második héten 40 mg-os dózissal, a hetente 40 mg-os dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 14. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

14. táblázat: Klinikai remisszió és válaszreakció-indukció (betegek százalékában)

	CD I vizsgálat: Infliximabbal nem kezelt betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	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. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték az adalimumab- versus placebokezelés során regisztrált arányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezeléseket követően a 8. héten hasonló remissziós rátát figyeltek meg, és a 160/80 mg dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-ánál (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás, és ők kerültek be az elsődleges elemzésbe. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 15. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek aránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a korábbi TNF-antagonista expozíciótól.

Az 56. hétre a placebóhoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

15. táblázat: A klinikai remisszió és válasz fenntartása (betegek százalékában)

	Placebo	40 mg adalimumab minden második héten	40 mg adalimumab hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*

	Placebo	40 mg adalimumab minden második héten	40 mg adalimumab hetente
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált arányok páronkénti összehasonlítása.

** $p < 0,02$ adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált arányok páronkénti összehasonlítása.

^a Azok közül a betegek közül, akik a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroidot kaptak.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab-kezelésben részesülők 43%-ánál, míg a placebokezelésben részesülők 30%-ánál jelentkezett terápiás hatás a 12. hétre. Ezek az eredmények amellet szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók aránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fenn a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fenn a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegségsspecifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket véletlenszerűen az adalimumab 80/40 mg, illetve 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebocsoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve a placebóval kezelt betegcsoportokban.

Felnőttkori uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknél (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárásra kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg követett. Egy nem biológiai immunszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid-kezelés (napi 10-60 mg prednizon *per os*) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékelték. Minden beteg 2 hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétre a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő olyan beteget értékelték, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon *per os*) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dóziscsökkentésen estek át, ami a 19. hétre a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelensége definíció szerint egy többkomponensű kimenetel, mely az alábbi komponensekből tevődött össze: gyulladásos chorioretinalis és/vagy gyulladásos retinalis vascularis léziók, elülső csarnoki sejtszint, üvegtesti homály mértéke és a legjobb korrigált látásélesség.

Azok a betegek, akik befejezték az UV I és UV II vizsgálatot, alkalmasak voltak egy nem kontrolllos, hosszú távú, kiterjesztett vizsgálatba való bevonásra, melynek az eredetileg tervezett időtartama 78 hét volt. A betegeknek engedélyezték a vizsgálati készítmény szedését a 78. hét után is mindaddig, ameddig hozzáfértek az adalimumabhoz.

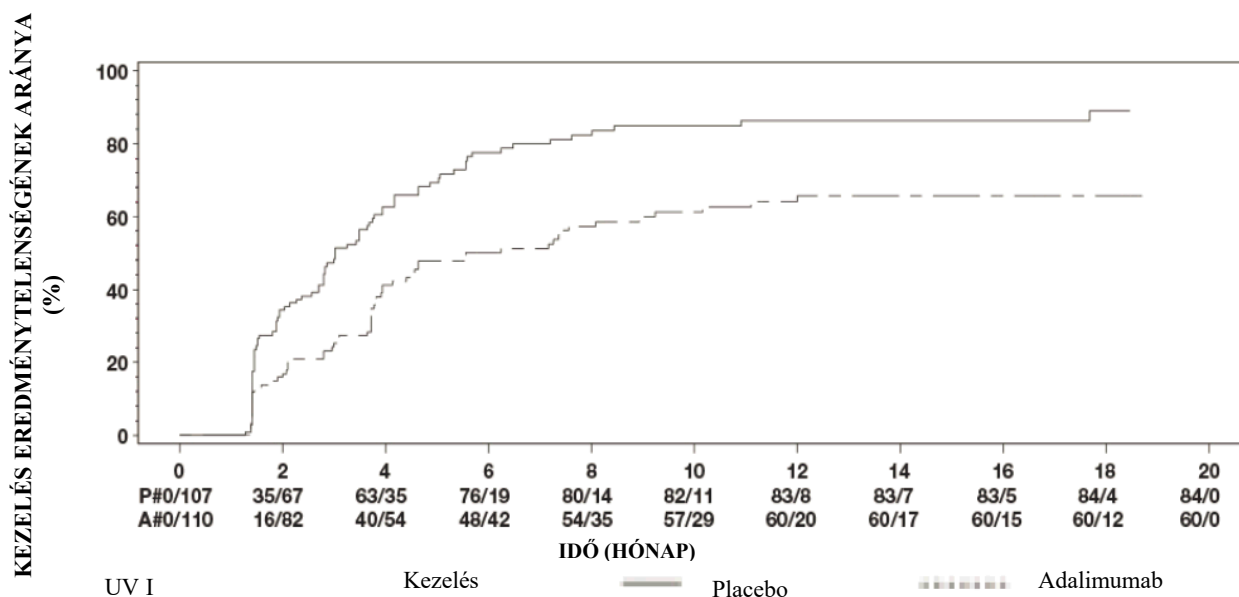
Klinikai válasz

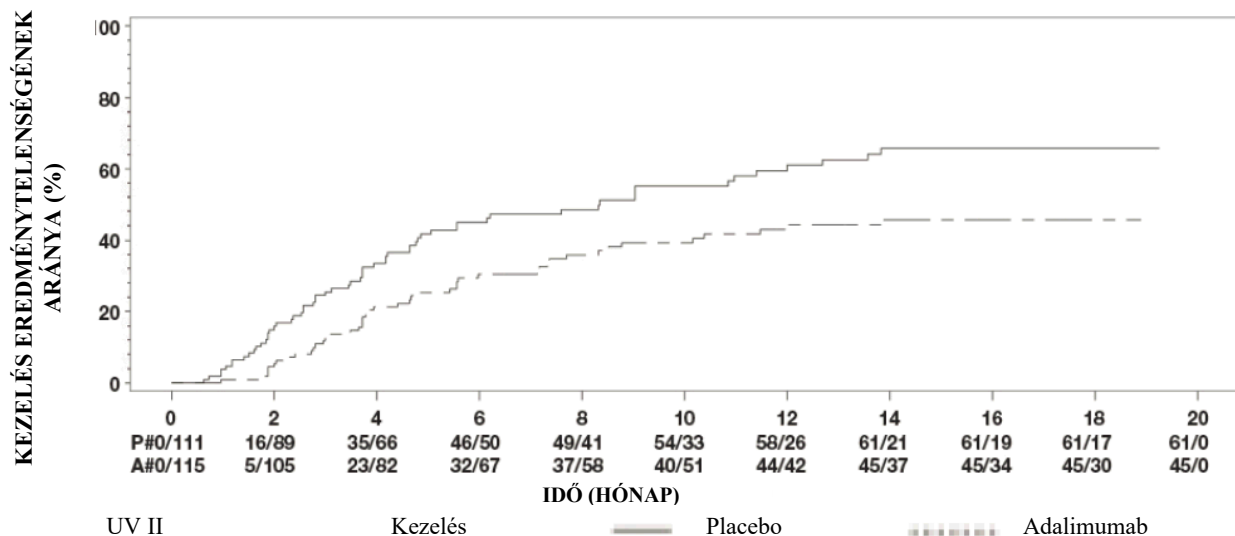
Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 16. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 1. ábra).

16. táblázat: A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés Kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt idő középértéke (hónap)	HR ^a	HR ^a 95%- os CI- értéke	p-érték ^b
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36– 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB ^c	0,57	0,39– 0,84	0,004
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat), illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzúrázták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.						
^a Az adalimumab placebóval szembeni relatív hazard értéke arányos hazard regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve.						
^b Lograng-próbából meghatározott 2-oldalas p-érték.						
^c NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.						

1. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat), illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan–Meier-görbék





Megjegyzés: P# = placebo (esemény száma/veszélyeztetett betegek száma); A# = adalimumab (esemény száma/veszélyeztetett betegek száma)

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebohoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem kontrolllos, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 424 beteg közül 60 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például eltérések vagy a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi jelentkeztek náluk, szürkehályog műtét vagy vitrectomia következtében) és került kizárára a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 364, vizsgálatban maradó beteg közül 269 értékelésre alkalmas beteg (74%) érte el a nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 216 beteg (80,3%) volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladásos elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejszint $\leq 0,5+$, üvegtesti homály mértéke $\leq 0,5+$), napi folyamatos $\leq 7,5$ mg szteroid dózis mellett, és 178 beteg (66,2%) szteroid-kezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (< 5 értéknyi romlás) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten. A 78. hét utáni adatok általában ezt az eredményt tükrözték, habár ez időszak után csökkent a bevont betegek száma. Összességében a vizsgálatot abbahagyó betegek 18%-a mellékhatások, 8%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőív) felhasználásával mérték fel. Az adalimumab számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott az általános látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és az általános látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt az adalimumab a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Immunogenitás

Az adalimumab-kezelés alatt adalimumab elleni antitestek képződhetnek. Adalimumab elleni antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatásosságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát két vizsgálatban (pJIA I és II) értékelték aktív polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekeknél, akiknél a JIA kezdeti formája eltért (leggyakrabban rheumatoid faktor pozitív vagy negatív polyarthritis és extendált oligoarthritis fordult elő).

pJIA I

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték 171 (4–17 éves) polyarticularis JIA-ban szenvedő gyermeknél. A nyílt elrendezésű bevezető fázisban (open-label lead in phase, OL LI) a betegeket két csoportba sorolták: MTX (metotrexát)-kezelést kapó, illetve MTX-tal nem kezelt csoportba különítették el. A nem-MTX csoportba azok a betegek tartoztak, akik korábban még nem részesültek MTX-kezelésben (naive), vagy a vizsgálati készítmény alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és/vagy prednizont ($\leq 0,2$ mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap). Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m², legfeljebb 40 mg adalimumabot kapott kéthetente, 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózist a 17. táblázat mutatja.

17. táblázat: A betegek megoszlása az életkor szerint és az OL LI szakaszban kapott adalimumab-dózis

Korcsoport	A betegek száma a kiindulási időpontban n (%)	A legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózis
4 – 7 év	31 (18,1)	10, 20, ill. 25 mg
8 – 12 év	71 (41,5)	20, 25, ill. 40 mg
13 – 17 év	69 (40,4)	25, 40, ill. 40 mg

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten 24 mg/m², de legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak további 32 héten át, vagy a betegség fellángolásáig. A betegség fellángolásának kritériumait a következőképpen határozták meg: a 6 Pediátriai ACR-alapkritérium közül 3 vagy több esetében legalább 30%-os romlás a kiindulási állapothoz képest, legalább 2 vagy több aktív ízület megléte, és a 6 kritérium közül legfeljebb 1-ben észlelhető 30%-nál nagyobb mértékű javulás. A 32. hét után vagy a betegség fellángolása esetén a betegek alkalmasak voltak arra, hogy beválasszák őket a nyílt kiterjesztésű fázisba.

18. táblázat: Pediátriai ACR 30 válasz a JIA-vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		MTX-tal nem kezelt	
Szakasz				
OL-LI, 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági végpontok				
Kettős vak, 32 hét	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		MTX-tal nem kezelt	
Szakasz				
A betegség fellángolása a 32 hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt medián időtartam	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

^a A 48. heti Pediátriai ACR 30/50/70 válaszok szignifikánsan magasabbak, mint a placebóval kezelt betegeknek kapott értékek

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Azok közül, akiknél terápiás válasz alakult ki a 16. héten (n = 144), a Pediátriai ACR 30/50/70/90 válaszok a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 6 éven át fennmaradtak azoknál, akik adalimumabot kaptak a vizsgálat teljes ideje alatt. Összesen 19 beteget kezeltek 6 évig vagy ennél hosszabb ideig, közülük 11-en tartoztak a 4–12 évesek, míg 8-an a 13–17 évesek kiindulási korcsoportjába.

Az adalimumab és MTX kombinációjával kezeltéknél az összesített terápiás válaszok általában jobbak voltak és kevesebb betegnél alakultak ki antitestek, mint azoknál, akik az adalimumabot önmagában kapták. Ezeket az eredményeket figyelembe véve az adalimumab alkalmazása MTX-kombinációban, illetve monoterápiaként olyan betegeknek ajánlott, akiknél az MTX alkalmazása nem megfelelő (lásd 4.2 pont).

pJIA II

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyet 32 olyan gyermek bevonásával végeztek (életkoruk 2 – < 4 év vagy 4 év és a feletti, testtömegük < 15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos, aktív pJIA-ban szenvedtek. A betegek 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 20 mg egyszeri adag adalimumabot kaptak sc. injekció formájában legalább 24 hétig. A vizsgálat alatt a legtöbb betegnél alkalmaztak kísérő MTX-ot, néhány betegnél pedig kortikoszteroidok vagy nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) alkalmazásáról számoltak be.

A Pediátriai ACR 30 válasz a 12. héten 93,5% volt, a 24. héten pedig 90,0% volt a megfigyelt adatok elemzése alapján. A Pediátriai ACR 50/70/90 választ elérő betegek aránya a 12. héten 90,3%/61,3%/38,7%, a 24. héten 83,3%/73,3%/36,7% volt. Azok közül, akiknél terápiás válasz (Pediátriai ACR 30) alakult ki a 24. héten (n = 27 a 30 betegből), a Pediátriai ACR 30 válasz a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 60 hétig fennmaradt azoknál, akik adalimumabot kaptak ebben az időszakban. Összesen 20 beteget kezeltek 60 hétig vagy ennél hosszabb ideig.

Enthesitis-asszociált arthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyet 46 olyan gyermekkorú beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6–17 év), akik közepesen súlyos enthesitis-asszociált arthritisben szenvedtek. A betegek vagy 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak 12 hétig. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg subcutan adalimumabot kaptak további 192 hétig. Az elsődleges végpont a kiindulási értékek és a 12. heti értékek közötti százalékos változás volt az aktív arthritises ízületek számában (ahol a duzzanatot nem az ízületi deformitás okozza vagy olyan ízület, amelynek mozgása korlátozott és fájdalmas és/vagy duzzadt). Az elsődleges végpont teljesült, az adalimumab-csoportban az átlagos százalékos változás (csökkenés) –62,6% (medián százalékos változás –88,9%) volt, a placebo-csoportban pedig –11,6% (medián százalékos változás –50,0%) volt. Az aktív arthritises ízületek számának javulása az adalimumab-csoportban a 31 betegből a vizsgálatban maradó 26-nál (84%) megmaradt a nyílt szakaszban a 156. hétig. Bár statisztikailag nem szignifikáns, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok tekintetében is, pl. az enthesitis által

érintett részek számában, az érzékeny ízületek számában, a duzzadt ízületek számában, a pediátriai ACR 50 válaszbán és a pediátriai ACR 70 válaszbán.

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az adalimumab hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálattal értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermek (az orvos által végzett globális értékelés [Physician's Global Assessment, PGA] szerint ≥ 4 , vagy $> 20\%$ -os testfelületi érintettség, vagy $> 10\%$ -os testfelületi érintettség nagyon vastag elváltozásokkal, vagy psoriasisos terület és súlyossági index [Psoriasis Area and Severity Index, PASI] ≥ 20 , vagy PASI ≥ 10 klinikailag jelentős arc-, genitális vagy kézfej/lábfej-érintettséggel) bevonásával végeztek, akiknél a helyi kezelés és fényterápia vagy a fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg), 0,4 mg/ttkg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak kéthetente vagy 0,1-0,4 mg/ttkg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több, 0,8 mg/ttkg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a kéthetente 0,4 mg/ttkg adalimumabbal vagy metotrexáttal kezelt betegek.

19. táblázat: Gyermekekori plakkos psoriasis hatásossági eredmények a 16. héten

	MTX^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/ttkg kéthetente N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tiszta/minimális ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotrexát

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/ttkg vs. MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/ttkg vs. MTX

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és a PGA szerinti tiszta vagy minimális értéket, felfüggesztették a kezelést legfeljebb 36 hétre, és az állapotuk romlását monitorozták (azaz a PGA-érték rosszabbodását legalább 2 értékkel). Majd további 16 héten át a betegeket kéthetente 0,8 mg/ttkg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszerőtekek hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak vizsgálathoz: 78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz (19 betegből 15) és 52,6%-nál alakult ki PGA szerinti tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában, a PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális érték legfeljebb további 52 hétig fennmaradt új biztonsági esemény nélkül.

Gyermekekori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó adalimumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózisokkal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6–17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekekori Crohn-betegség Aktivitási Index)-pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknél, valamint 80 mg és 40 mg a 40 kg alatti testtömegű betegeknél.

A 4. héten a betegeket az aktuális testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (20. táblázat).

20. táblázat: Fenntartó kezelési séma

A beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg kéthetente	20 mg kéthetente
≥ 40 kg	20 mg kéthetente	40 mg kéthetente

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI-pontszám ≤ 10 .

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI-pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 21. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 22. táblázat tartalmazza.

21. táblázat: Gyermekkori CD vizsgálat – PCDAI klinikai remisszió és válasz

	Standard dózis 40/20 mg kéthetente N = 93	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente N = 95	p-érték*
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038

* p-érték a Standard dózis *versus* az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

22. táblázat: Gyermekkori CD vizsgálat – kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula-remisszió

	Standard dózis 40/20 mg kéthetente	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente	p-érték ¹
Kortikoszteroidok felfüggesztése	N = 33	N = 38	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok felfüggesztése²	N = 60	N = 57	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula-remisszió³	N = 15	N = 21	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-érték Standard dózis *versus* az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

² Az immunszuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait.

³ Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.

Mindkét kezelési csoportban a testtömegindex és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is megfigyelték.

A gyermekkori CD vizsgálatból 100 beteg (n = 100) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő

50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Gyermekekori uveitis

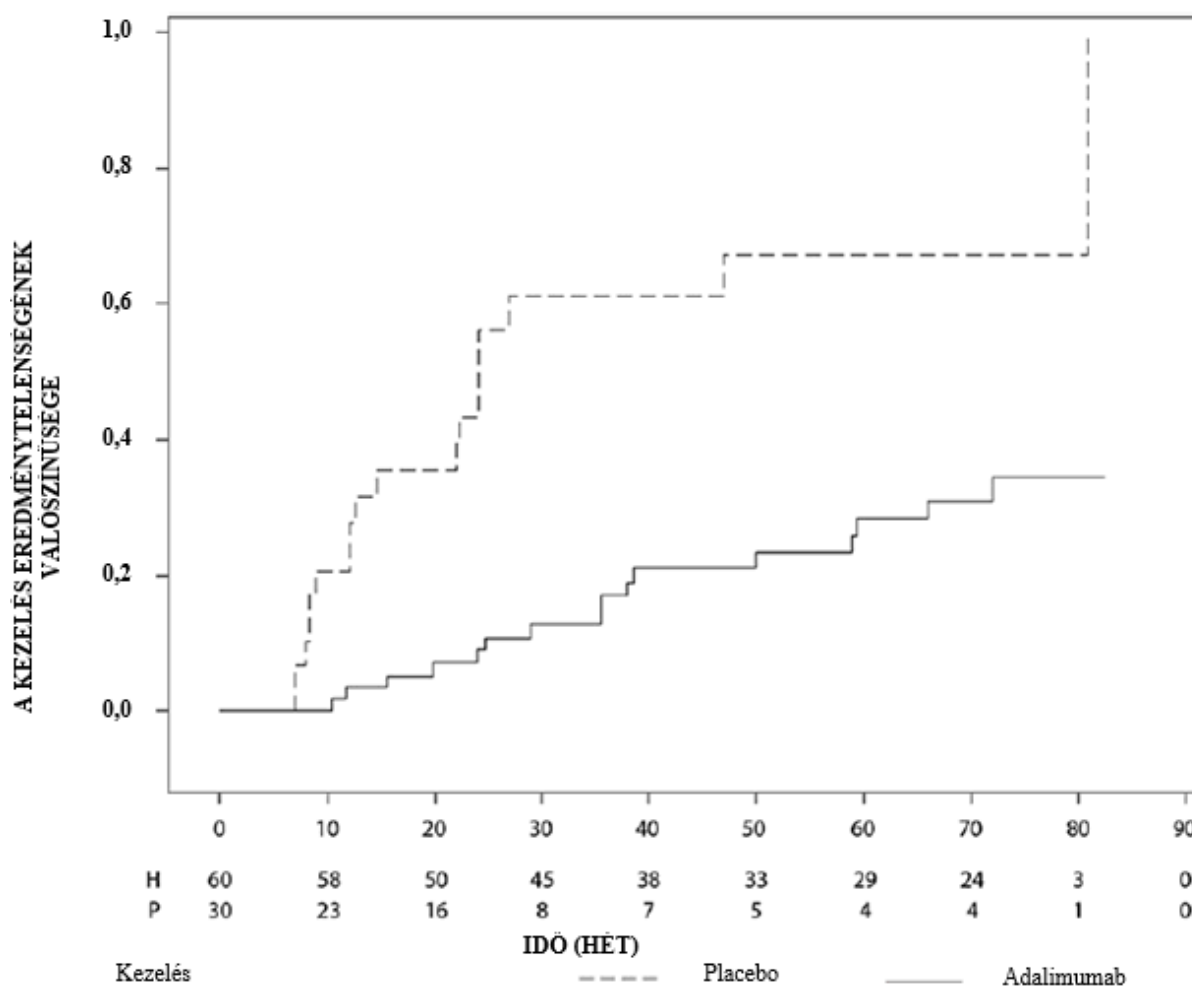
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 – < 18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 kg-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.

Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebohoz képest (lásd 2. ábra, $p < 0,0001$, lograng-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placebóval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebohoz képest, ahogy ezt a relatív hazard érték mutatja ($HR = 0,25$ [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

2. ábra. A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan–Meier-görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban



Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma); H = Adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A kéthetente adott 24 mg/testfelszín m² (maximum 40 mg) adag subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknél, akiknek életkora 4–17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20-tól a 48. hétig mért értékek) szérumszintű adalimumab-koncentráció értéke $5,6 \pm 5,6$ mikrogramm/ml (variációs koefficiens [CV]: 102%) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták, míg $10,9 \pm 5,2$ mikrogramm/ml (CV: 47,7%) az együttes metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknél, akiknek életkora 2 – < 4 vagy 4 év és afeletti, testtömege < 15 kg volt és 24 mg/testfelszín m² dózisú adalimumabot kaptak, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció $6,0 \pm 6,1$ mikrogramm/ml (CV: 101%) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták és $7,9 \pm 5,6$ mikrogramm/ml (CV: 71,2%) volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a 6–17 éves, enthesitis-asszociált arthritisen szenvedő betegeknél, akik 24 mg/testfelszín m² (maximum 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció (a 24. héten mérve) $8,8 \pm 6,6$ mikrogramm/ml volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták, és $11,8 \pm 4,3$ mikrogramm/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő serdülőknél és gyermekeknél, akik 0,8 mg/ttkg (maximum 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, az átlagos ($\pm$ szórás), dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció körülbelül $7,4 \pm 5,8$ mikrogramm/ml (CV: 79%) volt.

Közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő serdülő- és gyermekkorú betegeknek az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa sorrendben 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban standard dózisú (40/20 mg minden második héten) vagy alacsony dózisú (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag ($\pm$ szórás) minimum szérumsadalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ mikrogramm/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek (80/40 mg) ez az érték $10,6 \pm 6,1$ mikrogramm/ml volt.

Azoknál a betegeknek, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos ($\pm$ szórás) minimum szérumsadalimumab-koncentráció a standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ mikrogramm/ml, míg az alacsony dózissal kezeltéknél $3,5 \pm 2,2$ mikrogramm/ml volt. Az átlagos minimum koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknek, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak 52 hétig. Azoknál a betegeknek, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos ($\pm$ szórás) szérumsadalimumab-koncentráció az 52. héten $15,3 \pm 11,4$ mikrogramm/ml (40/20 mg, hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ mikrogramm/ml (20/10 mg, hetente) volt.

Az adalimumab expozícióját uveitisben szenvedő serdülőknél és gyermekeknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkorú psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkorú Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

Dózis-hatás összefüggés gyermekgyógyászati betegeknek

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknek végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pediátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pediátriai ACR 50 válasz maximális valószínűsége felének eléréséhez szükséges (EC50), 3 mikrogramm/ml (95%-os CI: 1-6 mikrogramm/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisban szenvedő serdülőknél és gyermekeknél a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéke emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 mikrogramm/ml (95%-os CI: 0,4–47,6, illetve 1,9–10,5) volt.

Felnőttek

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/ttkg-tól 10 mg/ttkg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumsadalimumab-koncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/ttkg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5 és 6 liter között változott, és az átlagos felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumsadalimumab-koncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció megközelítőleg 5 mikrogramm/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 mikrogramm/ml volt. Az adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimum szérumkoncentrációja csaknem részarányosan nőtt a kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20 mg, 40 mg, illetve 80 mg dózis adagolásával.

Psoriasisban szenvedő felnőtteknél, akik 40 mg adalimumabot kaptak minden második héten monoterápiában, a legalacsonyabb átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció 5 mikrogramm/ml volt.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknek az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg adalimumab a 2. héten kb. 5,5 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os adalimumab telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumabot adva az adalimumab minimális szérumszintje hozzávetőlegesen 12 mikrogramm/ml-t ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 mikrogramm/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknek, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknek a 80 mg-os adalimumab telítő adag a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg adalimumab követett az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8-10 mikrogramm/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámiás modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknek, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritisen, hidradenitis suppuratívában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és ≥ 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben szenvedő gyermekeket is).

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján az derült ki, hogy a testtömeg növekedésével trendszerűen nő az adalimumab látszólagos clearance-e. A testtömegkülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad adalimumab koncentráció alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt dózisu toxicitási és genotoxicitási nem klinikai vizsgálatok nem igazoltak különleges veszélyt az emberre.

Makákó majmokon folytattak vizsgálatot az adalimumabbal az embryofoetális fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt toxikus hatás felmérésére, aminek során 0, 30 mg/ttkg, illetve 100 mg/ttkg dózisu adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), és nem találtak az adalimumabhoz köthető magzati károsodást. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard fertilitási és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitest modell hiányában, mivel az adalimumab a rácsáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rácsálókban neutralizáló antitestek csak korlátozottan képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
Szacharóz
Dinátrium-edetát-dihidrát
L-metionin
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában az Amsparity előretöltött fecskendő legfeljebb 30°C-on, legfeljebb 30 napig tárolható. A fecskendőt fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 30 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Amsparity 20 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) klórbutil gumi tömítéses dugattyúval és tűvédővel ellátott tűvel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egység:

- 2 db előretöltött fecskendő (0,4 ml steril oldat) 2 db alkoholos törlőkendővel, előretöltött fecskendőnkénti buboréksomagolásban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1415/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. február 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Amsparity 40 mg/0,8 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos injekciós üvegenként.

Az adalimumab olyan rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög ovarium eredetű sejtekben állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok

Az Amsparity 40 mg oldatos injekció 0,16 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos injekciós üvegenként, ami 0,2 mg/ml poliszorbát 80-nak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Átlátszó, színtelen vagy nagyon halvány barna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

Az Amsparity metotrexáttal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott 2 éves kortól olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegséget befolyásoló reumaellenes szerre (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD). Az Amsparity egyedül is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő (a monoterápiában mutatott hatásossággal kapcsolatban lásd 5.1 pont). Az adalimumabot 2 évesnél fiatalabb betegek esetén nem vizsgálták.

Enthesitis-asszociált arthritis

Az Amsparity az aktív, enthesitis-asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták (lásd 5.1 pont).

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Amsparity súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és fényterápiákra.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Az Amsparity közepesen súlyos – súlyos aktivitású hidradenitis suppurativa (HS, acne inversa) kezelésére javallott olyan serdülőknél 12 éves kortól, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos, szisztémás HS kezelésre (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Gyermekekori Crohn-betegség

Az Amsparity közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésekre, beleértve a primer étrendi kezelést, és egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a kezeléseket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

Az Amsparity közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan gyermekeknél és serdülőknél (6 éves kortól), akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és/vagy 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Gyermekekori uveitis

Az Amsparity a gyermekekori krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évesnél idősebb betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Amsparity-vel történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amikre az Amsparity javallott. Javasolt, hogy a személyek az Amsparity-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). Az Amsparity-vel kezelt betegeknek betegkártyát kell adni.

Ha az orvos ezt megfelelőnek ítéli, akkor a helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek önmaguknak is beadhatják az Amsparity-t, szükség szerint orvosi ellenőrzés mellett.

Az Amsparity-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más gyógyszerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

Az Amsparity ajánlott adagja polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (1. táblázat). Az Amsparity-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: Az Amsparity dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg – < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelési időn belül érik el. A kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Az adalimumabnak 2 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Enthesitis-asszociált arthrititis

Az Amsparity ajánlott adagja enthesitis-asszociált arthritiben szenvedő, 6 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (2. táblázat). Az Amsparity-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

2. táblázat: Az Amsparity dózisa enthesitis-asszociált arthritiben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg – < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

Az adalimumabot nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb, enthesitis-asszociált arthritiben szenvedő betegeknél.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermeckori plakkos psoriasis

Az Amsparity ajánlott adagja gyermeckori plakkos psoriasisban szenvedő, 4–17 éves betegeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: Az Amsparity dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg – < 30 kg	A kezdő adag 20 mg, amelyet minden második héten 20 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve
≥ 30 kg	A kezdő adag 40 mg, amelyet minden második héten 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve

A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt.

Ha újabb adag Amsparity-kezelés javasolt, az alábbi adagolási útmutatót és kezelési időtartamot kell követni.

Az adalimumab biztonságosságát plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

Az adalimumabnak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa (12 éves kortól, legalább 30 kg-os betegek esetén):

Az adalimumabbal nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél.

Az adalimumab adagolását ezeknél a betegeknél farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

Az Amsparity ajánlott adagja a 0. héten 80 mg, amit első héttől kezdve 40 mg subcutan adott injekció követ minden második héten.

Azoknál a serdülőknél, akik nem megfelelően reagálnak a minden második héten adagolt 40 mg Amsparity-kezelésre, megfontolandó az adagot heti 40 mg-ra vagy minden második héten 80 mg-ra emelni.

Antibiotikum adása folytatható az Amsparity-kezelés alatt, ha szükséges. Javasolt, hogy a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használjanak naponta a HS léziókon az Amsparity-kezelés ideje alatt.

A kezelésre 12 hét alatt sem reagáló betegek esetén körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Amennyiben a kezelést meg kell szakítani, az Amsparity alkalmazása szükség szerint újra bevezethető.

A folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát időszakosan értékelni kell (lásd felnőtt adatok, 5.1 pont).

Az adalimumabnak 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori Crohn-betegség

Az Amsparity ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő 6–17 éves betegeknél a testtömegtől függ (4. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: Az Amsparity dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis a 4. héttől kezdve
< 40 kg	40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten.	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a	40 mg minden második héten

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis a 4. héttől kezdve
	nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten.	

A nem megfelelően reagáló betegeknel előnyös lehet az adag emelése:

- < 40 kg: 20 mg minden héten
- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy 80 mg minden második héten

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknel, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Az adalimumabnak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknel ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatásereőségben és/vagy kiserelésben is elérhető az egyéni terápiai igényeknek megfelelően.

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

Az Amsparity ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6–17 éves korú betegeknel a testtömegtől függ (5. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell beadni.

5. táblázat: Az Amsparity dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknel és serdülőknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve*
< 40 kg	80 mg a 0. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon) és 40 mg a 2. héten (egy 40 mg-os injekció formájában)	40 mg minden második héten
≥ 40 kg	160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekció formájában egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon beadva) és 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon)	80 mg minden második héten

* Azoknak a serdülőknél, akik az Amsparity-kezelés alatt töltik be 18 éves kort, folytatniuk kell az előírt fenntartó kezelést.

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknel, akik a 8. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Az adalimumabnak 6 évesnél fiatalabb betegeknel ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatásereőségben és/vagy kiserelésben is elérhető az egyéni terápiai igényeknek megfelelően.

Gyermekekori uveitis

Az Amsparity ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknel a testtömegtől függ (6. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermekekori uveitisben nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli adalimumab-kezeléssel.

6. táblázat: Az Amsparity dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	20 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

Az Amsparity-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknek vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknek egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az Amsparity telítő adagjának 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

Az adalimumabnak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a folyamatos, hosszú távú kezelés előnyeit és kockázatát évente értékelni (lásd 5.1 pont).

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Vese- és/vagy májkárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták ezen betegpopulációkban. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegájékoztatóban található.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és kisserelésben is elérhető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosist vagy más súlyos fertőzés, mint sepsis vagy oportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos – súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen kell feltüntetni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért az Amsparity-vel való kezelés előtt, alatt és után a betegeknek gondosan figyelni kell a fertőzésekre, beleértve a tuberculosist is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot is igénybe vehet, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Az Amsparity-vel való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegeknek, beleértve a krónikus és a lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nincs kontrollálva. A tuberculosist által

veszélyeztetett betegeknél és azoknál, akik olyan területen jártak, ahol nagy a kockázata a tuberculosis fertőzésnek vagy az endémiás mycosisoknak, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, az Amsparity-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél az Amsparity-val való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgálásban kell részesíteni őket. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki, az Amsparity-val való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő antibiotikumos és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés nincs kontrollálva. Az orvos különös gonddal kell döntsön az Amsparity adása mellett olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések, illetve fertőzésekre való hajlamosító tényezők szerepelnek, az immunszuppresszív gyógyszerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Adalimumabbal kezelt betegeknél leírtak súlyos fertőzéseket, beleértve a sepsist is, melyeket bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba-, parazita- és vírusfertőzés vagy egyéb opportunist fertőzés, például listeriosis, legionellosis és pneumocystis-fertőzés okozott.

A klinikai vizsgálatokban további súlyos fertőzéseket, köztük pneumóniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

Adalimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását is. A bejelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) tuberculosisos eseteket egyaránt tartalmaztak.

Az Amsparity-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis szempontjából, mely során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisal kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg előzőleg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint hogy a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt állt-e. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok (úgy mint tuberkulinbőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (a helyi irányelvek szerint). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a betegkártyában. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberkulinbőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Ha aktív tuberculosist diagnosztizáltak, az Amsparity-kezelést tilos elkezdeni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetekben nagyon gondosan kell mérlegelni a kezelés előny/kockázat arányát.

Látens tuberculosis gyanúja esetén, a tuberculosis kezelésében jártas orvossal kell konzultálni.

Ha látens tuberculosist diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberculosicus profilaktikus kezelést kell kezdeni az Amsparity alkalmazásának megkezdése előtt.

Amsparity-kezelés indítása előtt az antituberculosicus profilaktikus kezelést azoknál a betegeknél is fontolóra kell venni, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberculosicus kezelés ellenére előfordultak a tuberculosis reaktiválódásának esetei adalimumabbal kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, az adalimumab-kezelés alatt ismét kialakult tuberculosis.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Amsparity-kezelés alatt vagy után a tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, hőemelkedés, kedvetlenség) megjelenése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunistafertőzések

Az adalimumab-kezelést kapó betegeknél opportunistafertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknél nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késlekedését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan jelek és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonalis infiltrátumok, illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és az Amsparity adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknél a diagnózis megállapítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

Hepatitis B reaktiválódása

Idült hepatitis B vírus hordozó (azaz a felszíni antigén pozitív) betegeknél előfordult a hepatitis B reaktiválódása, amikor TNF-antagonista- (köztük adalimumab-) kezelésben részesültek. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. Az Amsparity-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV fertőzés irányában vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

Az Amsparity-terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV fertőzésre utaló jelek és tünetek. A HBV hordozó személyeknél a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antivirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása történik, abba kell hagyni az Amsparity adását, és hatékony antivirális szer adását, valamint megfelelő támogató kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot is, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség (közte a sclerosis multiplex és a neuritis nervi optici) és a perifériás demyelinisációs betegség (közte a Guillain-Barré-szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával álltak összefüggésben. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor az Amsparity-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisációs betegségben szenvedő betegeknél: ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni az Amsparity adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni az Amsparity-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

Az adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során ritkán beszámoltak súlyos allergiás reakciókról, míg nem súlyos allergiás reakciók is előfordultak nem gyakran. Az adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anaphylaxiát. Ha anaphylaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, az Amsparity adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést el kell kezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, adalimumabbal kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú túlérzékenységi reakciót, sem alacsonyabb immunglobulin-szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor T-, B- és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a TNF-antagonistát kapó betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukaemia eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukaemia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges kockázata nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-antagonistákkal, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdésekor ≤ 18 éves életkorban) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) malignitásokról számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt. Az esetek mintegy fele lymphoma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük ritka malignitások is, amelyek rendszerint az immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphoma eseteket észleltek. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenicus T-sejtes lymphoma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin adalimumabbal történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki az Amsparity-vel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek a kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél az adalimumab-kezelést a malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek adalimumab-kezelésbe történő bevonásának a mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknél, akik PUVA-kezelést kaptak, az Amsparity-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot is (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közepesen súlyos – súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, valamint feji és nyaki) daganatot észleltek, mint a kontroll-csoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt, ezért a COPD-ben szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (pl. hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy

primer cholangitis sclerotisansban szenvedő betegeknel) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonisták alkalmazása kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumabbal kapcsolatban hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben az Amsparity-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). Az Amsparity-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél jelentős hematológiai eltérések igazolódnak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt részt vevőjén hasonló antitest-választ figyeltek meg a Pneumococcus 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalentis influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy az adalimumabbal kezelt betegeknel az élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása alkalmazása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Az adalimumab-kezelés megkezdése előtt ajánlott a gyermekkorú betegeknel, hogy – ha lehetséges – kapjanak meg minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

Az adalimumabbal kezelt betegeknek – az élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemő oltása élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG-oltás) mert *in utero* adalimumab hatásának volt kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását, illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben lévő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak adalimumabbal kezelt betegeknel. Az Amsparity-t csak fokozott óvatossággal szabad alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedő betegek kezelésére. Az Amsparity alkalmazása ellenjavallt a közepesen súlyos – súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). Az Amsparity-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

Az Amsparity-val való kezelés autoantitestek képződését eredményezheti. Az adalimumab hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha az Amsparity alkalmazása után lupus-szerű szindróma tünetei jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni az Amsparity alkalmazását (lásd 4.8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) és TNF-antagonisták együttadása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül az anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amikor a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és az anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és az anakinra kombináció alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (DMARD-ok, mint pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerkölsönhatások miatt (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során az adalimumabbal kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Az Amsparity-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és a megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt, arthroplasticán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség kezelésének hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján az adalimumab nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

Idősek

Az adalimumabbal kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évesnél fiatalabbaknál (1,5%), ami néhányuknál végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a „Védőoltások” részben.

Ismert hatású segédanyagok

Poliszorbát

Ez a készítmény poliszorbát 80-at tartalmaz. Az Amsparity 40 mg oldatos injekció 0,16 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos injekciós üvegenként, ami 0,2 mg/ml poliszorbát 80-nak felel meg. A poliszorbát 80 túlérzékenységi reakciókat okozhat.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,8 ml-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva is. Ha az adalimumabot kombinációban adták a metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. Az adalimumab metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

Az Amsparity és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) és TNF-antagonisták együttadása”).

Az Amsparity és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) és TNF-antagonisták együttadása”).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását a terhesség megelőzése érdekében, és a fogamzásgátlás alkalmazásának folytatását az utolsó Amsparity-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagy számú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 olyan esetet, amikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy CD-ben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a major születési rendellenességek születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyek kimenetele legalább egy, major fejlődési rendellenességgel élve született csecsemő volt, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95%-os CI: 0,38–4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95%-os CI: 0,31–4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95%-os CI: 0,45–2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetén a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmokban végzett fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa-gátló hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normál immunreakcióit, ezért az adalimumab csak akkor alkalmazható a terhesség alatt, ha az egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába, ami fokozza a csecsemőnél a fertőzések kialakulásának a kockázatát. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya a terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt a csecsemő élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG-oltás) történő oltása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett, korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, és az adalimumab az anyai szérumban 0,1–1% koncentrációban van jelen. Szájon át adva, az immunglobulin G fehérjék intestinalis proteolízist szenvednek, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatóak a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen az Amsparity alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az adalimumab kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Amsparity alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az adalimumabot 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollos és nyílt vizsgálatokban, 60 hónapig vagy még tovább. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axialis spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollos vizsgálatokban 6089 beteg részesült adalimumab-kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollos periódusban és a spontán jelentés során.

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollos részében mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést, az adalimumabbal kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontrollal kezelt betegeknél 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom voltak.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak az adalimumab alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így az adalimumab is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekezőképességét. Az adalimumab alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a sepsist, az opportunista fertőzéseket és a TBC-t), a HBV reaktiválódásáról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát).

Súlyos hematológiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak. Ilyenek pl. a pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisatiós betegségek néhány esete, valamint lupus, lupusszal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknél észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 7. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások vannak szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén

előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

7. táblázat: Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumóniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumóniát is)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotizáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist is), opportunist fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigydaganatot is), melanoma**
	Ritka	Leukaemia ¹
	Nem ismert	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma ¹ , Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹ , Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist is), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, kiszáradás
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypaesthesiát is), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történés ¹ , tremor, neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisatiós betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain–Barré-szindróma) ¹
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus ¹ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, kipirulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, artériás occlusio, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Pulmonalis embolia ¹ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹
	Ritka	Pulmonalis fibrosis ¹

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia, arcoedema
	Ritka	Bélperforatio ¹
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis, hepatitis B kiújulása ¹ , autoimmun hepatitis ¹
	Nem ismert	Májelégtelenség ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkütés (beleértve az exfoliatív bőrkütest is)
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist is) ¹ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az eczemát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegképződés
	Ritka	Erythema multiforme ¹ , Stevens–Johnson-szindróma ¹ , angiooedema ¹ , bőr vasculitis ¹ , lichenoid bőrreakció ¹
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupuszerű szindróma ¹
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkült vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakciót (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, pyrexia ¹
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastinidő megnyúlását is), az autoantitest-vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
	Nem ismert	Testtömeg növekedése ²
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebgyógyulási zavar

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve

¹ a spontán beszámolókat is beleértve

² 4–6 hónapos kezelési időszak alatt a kiindulási értékhez képest a testtömeg átlagos változása az adalimumab esetében +0,3 kg és +1,0 kg között volt a felnőtt indikációkban, míg a placebo esetében ugyanez –0,4 kg és +0,4 kg között volt. Vizsgálatok hosszú távú kiterjesztési szakaszában 5-6 kg-os testtömegnövekedést is megfigyeltek átlagosan kb. 1-2 év expozíció során, kontrollcsoport nélkül, különösen a Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem tisztázott, de összefügghet az adalimumab gyulladáscsökkentő hatásával.

Hidradenitis suppurativa

A biztonságossági profil a hetente adalimumabbal kezelt, HS-ben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Uveitis

A biztonságossági profil a minden második héten adalimumabbal kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Beadást követő helyi reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrolllos vizsgálatokban az adalimumabbal kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo- vagy aktívkontrollcsoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrolllos vizsgálatokban a fertőzések arányszáma az adalimumabbal kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg betegévenként 1,46 volt a placebo és az aktív kontroll készítménnyel kezelt betegek csoportjában. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. Az adalimumab-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt betegévenként az adalimumab-csoportban, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollos és nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be, többek között tuberculosissról (miliaris és extrapulmonalis előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosisos megbetegedések többsége a kezelés első nyolc hónapjában következett be, és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

Adalimumabbal juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnnyi expozíciónak kitett, 249 gyermekgyógyászati betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezenkívül Crohn-betegségben szenvedő, gyermekgyógyászati betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnnyi expozíciónak kitett, 192 betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 80,0 betegévnnyi expozíciónak kitett, 77 gyermekgyógyászati betegnél nem figyeltek meg malignitást. Egy adalimumab-vizsgálat során 65,3 betegévnnyi expozíciónak kitett, colitis ulcerosában szenvedő, 93 gyermek- és serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitisben szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnnyi expozíciónak kitett, 60 gyermekgyógyászati betegnél nem figyeltek meg malignitást.

Az adalimumab hatásait közepes vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő, legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidenciaintervallum) az 5291, adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4–10,5), míg az 3444 fős kontroll-csoportban 6,3 (3,4–11,8) volt. (A kezelés medián időtartama az adalimumab-csoportban 4,0 hónap, a kontroll-csoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidenciaintervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 8,8 (6,0–13,0), míg a kontroll-csoportban 3,2 (1,3–7,6) volt. E bőrrákok közül a laphámcarcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidenciaintervallum) az adalimumab-csoportban 2,7 (1,4–5,4), a kontroll-csoportban 0,6 (0,1–4,5) volt. A lymphomák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidenciaintervallum) az adalimumabbal kezelt betegek körében 0,7 (0,2–2,7), a kontrollok esetében 0,6 (0,1–4,5) volt.

E vizsgálatok kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztett vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegévnnyi kezelés), a rosszindulatú daganatok (kivéve a lymphomát és nem melanomás bőrrákot) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A forgalomba hozatal után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok 1000 betegévre vetített, spontán bejelentett gyakorisága kb. 2,7. A nem melanomás bőrrákok 1000 betegévre számított, spontán bejelentett gyakorisága 0,2, a lymphomáké pedig 0,3 (lásd 4.4 pont).

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett szérummintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I - V. rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris

antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezelték 11,9%-ánál, míg a placebóval és aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441, adalimumabbal kezelt beteg közül kettőnél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A betegek állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus ephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél az adalimumabbal végzett, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4-104 hetes kontrollos periódusban a GPT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelték 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-ánál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4–17 éves és enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6–17 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos, III. fázisú vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-ánál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett. A legtöbb GPT-szint emelkedés együtt adott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 – < 4 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos, III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az adalimumabbal végzett, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4-52 hetes kontrollos periódusban a GPT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelték 0,9%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 0,9%-ánál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumab végzett III. fázisú vizsgálatban két, testtömegre korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták legfeljebb 52 kezelési hétig, testtömegre korrigált indukciós kezelést követően. A vizsgálatok során a betegek 2,6%-ánál (5/192), akik közül 4 egyidejűleg immunuszuppresszánszt is kapott a kiinduláskor, a GPT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál és a kontrollkezelés mellett is a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése.

Hidradenitis suppuratívában szenvedő betegeknél az adalimumab (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontrollos vizsgálatokban, a 12-16 hetes kontroll periódusban a GPT normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal végzett (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett), legfeljebb 80 hétig tartó kontrollos vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontroll-csoportnál 105,0 nap medián expozíciós idő esetén, a GPT -szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

Egy gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosában szenvedő betegek körében (N = 93) adalimumabbal végzett, kontrollált III. fázisú vizsgálatban a következő adagolási sémák hatásosságát és biztonságosságát értékelték: a 0. és 1. héten a testtömeghez igazított 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), és a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N = 63), vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebo, a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N = 30), amit minden második héten adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N = 31), vagy hetente adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N = 32) követ. A fenti dózisok mellett a betegek 1,1%-ánál (1/93) az ALAT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

A klinikai vizsgálatokban az emelkedett GPT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt, és a kezelés folytatása mellett megszűnt. Az adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint pl. a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitiszt.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott adalimumab-kezelés esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek dóziskorlátozó toxicitásra utaló jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/ttkg-os dózis többszörös alkalmazása volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa- (TNF- α -) gátlók. ATC kód: L04AB04

Az Amsparity hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását azáltal, hogy megakadályozza a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF-receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC₅₀-értéke 0,1-0,2 nM).

Farmakodinámiai hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis reaktánsok (C-reaktív protein [CRP] és süllyedés [ESR]), illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős mátrix-metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható az adalimumab alkalmazása után. Az adalimumabbal kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai paramétereiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és hidradenitis suppurativában is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg az adalimumab-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF-alfa csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya-gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Felnőttkori rheumatoid arthritis

Az adalimumabot több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és jól kontrollált vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közepesen súlyos – súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves betegek voltak, akiknél legalább egy, betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel, és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (metotrexát-intolerancia esetén 10 mg) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a stabilan heti 10-25 mg maradt. A vizsgálat során 20, 40, illetve 80 mg adalimumabot vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind közepesen súlyos – súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, ≥ 18 éves betegek voltak, és esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20, illetve 40 mg adalimumabot kaptak sc. injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III vizsgálatban 619 közepesen súlyosan és súlyosan aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5-25 mg-os metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placeboinjekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg adalimumabot kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg adalimumabot kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget választottak be egy nyílt, kiterjesztett fázisba, melynek során kéthetente 40 mg adalimumab/metotrexát kombinációt kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebben a vizsgálatba 636, közepesen súlyos – súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott reumaellenes kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezeléseket metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten, 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban 799 felnőtt, közepesen súlyos – súlyos, aktív korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) reumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexáttal kombinációban adott 40 mg adalimumab, a 40 mg adalimumab-monoterápia, illetve a metotrexát-monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve reumatoid arthritisben az ízületi károsodás rosszabbodásának sebessége csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztésű vizsgálatba, amelyben 40 mg adalimumabot alkalmaztak minden második héten, legfeljebb 10 évig.

Az RA I, II és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg az RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24, illetve 26 hét elteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50-es választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló, adalimumabbal kezelt betegek százalékos aránya konzisztens volt az RA I, II és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása a 8. táblázatban található.

8. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollált arthritis psoriaticában (betegek százaléka)

Válasz	RA I vizsgálat ^{a**}		RA II vizsgálat ^{a**}		RA III vizsgálat ^{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 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52. héten

^b 40 mg adalimumab minden második héten alkalmazva

^c MTX = metotrexát

** p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

Az RA I–IV vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok mindegyike (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról pontszám, rokkantsági index (HAQ) pontszám, CRP (mg/dl) értéke) egyedileg is javulást mutatott 24, illetve 26 hét elteltével a placebo-csoporthoz képest. Az RA III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. Az adalimumabra randomizált, minden második héten 40 mg-mal kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a kéthetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 beteg (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a kéthetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 beteg (79,0%) mutatott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, az adalimumab mellett standard terápiával kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el, mint a placeboval és a standard terápiával kezelték ($p < 0,001$).

Az RA I–IV vizsgálatban, az adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20 és 50 választ értek el a placebo-csoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a kezelés megkezdése után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát-kezelésben korábban nem részesült, korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát monoterápia vagy az adalimumab monoterápia az 52. héten, és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 9. táblázat).

9. táblázat: ACR válasz az RA V vizsgálatban (a betegek százaléka)

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

^a a p-érték a metotrexát-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

^b a p-érték az adalimumab-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

^c a p-érték az adalimumab-monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az adalimumabra randomizált, minden második héten 40 mg-mal kezelt 542 beteg közül 170 beteg folytatta a kéthetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 154 beteg (90,6%) mutatott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) ACR 70 választ.

Az 52. héten az adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 (CRP) < 2,6), szemben a metotrexát-monoterápiát kapó 20,6% és adalimumab-monoterápiában részesült 23,4% beteggel. Az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és az adalimumab-monoterápia ($p < 0,001$) az alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében, amennyiben korai, közepesen súlyos – súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$). Az eredetileg adalimumab-monoterápiára vagy adalimumab/metotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül, akik beléptek a nyílt kiterjesztett vizsgálatba, 171 beteg fejezte be a 10 éves adalimumab-kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben az adalimumabbal kezelt betegek rheumatoid arthritisé átlagosan 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiaiilag értékelték, és a változást módosított teljes Sharp-pontértékkel (modified Total Sharp Score, mTSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Adalimumab/metotrexát

kombinációval kezelt betegeknel szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknel (lásd 10. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 81-et értékelték radiológiaiilag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, azaz az mTSS-pontértékben bekövetkezett változás 0,5 vagy még alacsonyabb volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 79-et értékelték radiológiaiilag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, azaz az mTSS-pontértékben bekövetkezett változás 0,5 vagy még alacsonyabb volt a kiindulási értékhez képest.

10. táblázat: Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo / MTX ^a	Adalimumab/ MTX 40 mg minden második héten	Placebo/MTX – adalimumab/MTX (95%-os konfidenciaintervallum ^b)	p-érték
Teljes Sharp-pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4–3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9–2,2)	< 0,001
JSN ^d pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3–1,4)	0,002

^a metotrexát

^b 95%-os konfidenciaintervallum a metotrexát és az adalimumab pontszámváltozása közötti különbségre

^c rang-analízis alapján

^d ízületi rés beszűkülése (joint space narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiaiilag is megerősítették, és módosított teljes Sharp-pontértékben fejezték ki (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: Átlagos radiológiai változások az 52. héten az RA V vizsgálatban

	Metotrexát n = 257 (95%-os konfidenciai intervallum)	Adalimumab n = 274 (95%-os konfidenciai intervallum)	Adalimumab / metotrexát n = 268 (95%-os konfidenciai intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp-pontérték	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pontérték	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 pontérték	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint.

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint.

^c a p-érték az adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint.

52, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százalékos aránya (a módosított teljes Sharp-pontérték változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknel (63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát-monoterápia eredményével (37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és adalimumab-monoterápiával (50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp-pontérték átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát-monoterápiára, adalimumab-monoterápiára és adalimumab/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknel sorrendben 10,8; 9,2 és 3,9 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknel az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt.

Életminőség és fizikai funkció

Az Egészségfelmérő Kérdőív (Health Assessment Questionnaire, HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti, megfelelő és jól kontrollált vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre meghatározott elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált 6 hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexben a placebóval összehasonlítva, és az RA III vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey, SF 36) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg adalimumab dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (Functional assessment of chronic illness therapy, FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag szignifikáns javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékelték (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónapon) keresztül fenntartható volt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónapig) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát-monoterápiában és az adalimumab-monoterápiában. Ezek a változások a 104. hétig fennmaradtak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Felnőttkori plakkos psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , illetve ≥ 10 PASI), akik szisztémás kezelésre vagy fototerápiára alkalmasak voltak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos – súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre alkalmasak voltak.

A Psoriasis I (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú adalimumabot kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. 16 hetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI pontszám-javulást) mutató betegek „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33. héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újra randomizálták, és további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI érték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a metotrexátéval és a placeboéval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót vagy egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát dózist kaptak, és ezt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dózissig emelték, vagy egy 80 mg-os adalimumab kezdő dózisban részesültek, amit 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs az adalimumabot és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és $\geq$ PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA pontszám az „enyhétől” (< 1%) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes II. fázisú és III. fázisú psoriasis vizsgálatban részt vevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba való beválogatásra, amelyben az adalimumabot legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 12. és 13. táblázat).

12. táblázat: Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat hatásossági eredményei a 16. héten

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a a PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

13. táblázat: Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat hatásossági eredményei a 16. héten

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 108 n (%)
$\geq$ 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:tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$ adalimumab vs. placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab vs. metotrexát

^c $p < 0,01$ adalimumab vs. placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab vs. metotrexát

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő kontroll elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest $<$ PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben ($p < 0,001$). Azok közül a betegek közül, akiknél a placebóra randomizálást követően elvesztették a megfelelő kontrollt, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba, a 12 hetes újbóli kezelést követően a betegek 38%-ánál (25/66) és 24 hetes kezelést követően 55%-ánál (36/66) alakult ki ismét a PASI 75 válasz.

Összesen 233 beteg – akik a 16. és a 33. héten PASI 75 válaszadók voltak – részesült folyamatos adalimumab-kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta az adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban. A PASI 75 terápiás válaszarány ezeknél a betegeknek 74,7%, a tiszta vagy minimális PGA pedig 59,0% volt a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben választ nem adónak tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dóziseszkálációra került sor, ezeknél a betegeknek a PASI 75 terápiás válaszarány 69,6% és a tiszta vagy minimális PGA 55,7% volt a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil választ adó személy vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tüneteinek visszatéréséig, a relapszusig („közepes” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) kb. 5 hónapos medián időtartam telt el. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tiszta” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapszusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknek, akiknek volt relapszusuk és 88,8% [95/107] olyan betegeknek, akiknek nem volt relapszusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újakezdése során, mint az abbahagyás előtt.

A placebohoz (I. és II. vizsgálat) és a metotrexáthoz (II. vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén szignifikáns volt a placebohoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI válasz miatt, 26,4% (92/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve 37,8% (132/349 beteg) a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálatban (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a placebóval hasonlították össze 72 betegnél, akik a középestől a súlyosig terjedő krónikus plakkos psoriasisban szenvedtek kézfej és/vagy lábfej érintettséggel. A betegek kezdő adagja 80 mg volt, melyet 16 hétig kéthetenként 40 mg-os adag adalimumab vagy placebo követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tiszta” vagy „majdnem tiszta” PGA pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) ($p = 0,014$).

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217, közepesen súlyos – súlyos köröm psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetenként 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebo-kezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés követett további 26 héten át. A köröm psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm psoriasis súlyossági indexet (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), a köröm psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) és a köröm psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 14. táblázat). Az adalimumab köröm psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérzettség mellett (testfelület-érzettség: $\geq 10\%$ – a betegek 60%-a; és $< 10\%$ és $\geq 5\%$ – a betegek 40%-a) igazolták.

14. táblázat: Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredményei a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét Placebo-kontrollos		26. hét Placebo-kontrollos		52. hét Nyílt elrendezésű
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 109	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tisztá/minimális és ≥ 2-fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo

Az adalimumabbal kezelt betegeknél a DLQI statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebohoz képest.

Felnőttkori hidradenitis suppurativa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos – súlyos aktivitású hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatokban, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS I és HS II vizsgálat betegeinek legalább 3 tályoggal vagy gyulladásos csomóval járó Hurley II. vagy Hurley III. stádiumú betegségük volt.

A HS I vizsgálat (PIONEER I) 307 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az „A” periódusban a betegek placebót vagy 160 mg telítő dózisé adalimumabot kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4–11. hétig. A vizsgálat alatt nem volt megengedett antibiotikum együttes alkalmazása. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az „A” periódusban adalimumabot kaptak, a „B” periódusban ismét randomizálták a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten vagy placebo a 12–35. hétig). Az „A” periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegek a „B” periódusban 40 mg adalimumabot kaptak minden héten.

A HS II (PIONEER II) vizsgálat 326 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az „A” periódusban a betegek placebót vagy 160 mg telítő dózisé adalimumabot kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4–11. hétig. A betegek 19,3%-a folytatta a kiindulási *per os* antibiotikum-terápiát a vizsgálat alatt. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az „A” periódusban adalimumabot kaptak, a „B” periódusban ismét randomizálták a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten vagy placebo a 12–35. hétig). Az „A” periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegeknek a „B” periódusban is placebót adtak.

A HS I és HS II vizsgálatban részt vevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, kiterjesztett vizsgálatba bekerülni, amelyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Az átlagos expozíció a teljes, adalimumabbal kezelt populációban 762 nap volt. A 3 vizsgálat alatt a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használtak naponta.

Klinikai válasz

A gyulladásos léziók csökkenését és a tályogok és váladékozó fistulák romlásának megelőzését a Hidradenitis suppurativa klinikai válasszal értékelték (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; az összes tályog és gyulladásos csomó számának legalább 50%-os csökkenése a tályogok és váladékozó fistulák számának növekedése nélkül, a vizsgálat megkezdéséhez képest). A HS-sel összefüggő bőrfájdalom csökkenését egy numerikus skála segítségével értékelték azoknál a betegeknél, akik egy 11 pontos skálán 3 vagy magasabb kiindulási pontszámmal léptek be a vizsgálatba.

A 12. héten jelentősen nagyobb volt az aránya azoknak az adalimumabbal kezelt betegeknek a placebót kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS II vizsgálatban részt vevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztalták a HS-sel összefüggő bőrfájdalom klinikailag jelentős csökkenését (lásd 15. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

15. táblázat: Hatásossági eredmények a 12. héten, HS I és II vizsgálat

	HS I vizsgálat		HS II vizsgálat	
	Placebo	Adalimumab 40 mg hetente	Placebo	Adalimumab 40 mg hetente
Hidradenitis suppurativa Klinikai válasz (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30%-os bőrfájdalom csökkenése ^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 versus placebo

^a Az összes randomizált betegnél.

^b Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke ≥ 3 a 0-10-ig terjedő Numerikus Skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan súlyos bőrfájdalom, amit csak el lehet képzelni.

A hetente 40 mg adalimumab adagolásán alapuló kezelés jelentősen lecsökkentette a tályogok és váladékozó fistulák romlásának kockázatát. A HS I és HS II vizsgálat első 12 hetében megközelítőleg kétszer annyi, a placebo-csoportba tartozó betegnél tapasztaltak romló tályogokat (23,0% vs. 11,4%,) és váladékozó fistulákat (30,0% vs. 13,9%), mint az adalimumab-csoport betegeinél.

A bőrspecifikus egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkező számottevő javulást mutattak ki a placebóhoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez viszonyítva a bőrgyógyászati életminőségi indexben (Dermatology Life Quality Index, DLQI; HS I és HS II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a kezelési elégedettségi kérdőív gyógyszerelés része (Treatment Satisfaction Questionnaire - medication, TSQM; HS I és HS II vizsgálat) által és a fizikai egészségben az SF-36 fizikai komponens összefoglaló pontszámmal (HS I vizsgálat) mérve.

Azoknál a betegeknél akik a 12. héten legalább részlegesen reagáltak a heti 40 mg adalimumabra, a 36. hétre a HiSCR arány magasabb volt azoknál, akik hetente folytatták az adalimumab alkalmazását, mint azoknál, akiknél az adagolás gyakorisága kéthetenkéntire csökkent, illetve akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 16. táblázat).

16. táblázat: A HiSCR-t^b elérő betegek aránya^a a 24. és 36. héten a heti Adalimumab-adagolás megváltoztatása után a 12. héten

	Placebo (kezelés megszakítva) N = 73	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 70	Adalimumab 40 mg hetente N = 70
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Olyan betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a 12hetes kezelés után.

^b Azok a betegek, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének a protokollban meghatározott kritériumok szerint, leállították a kezelést, és nem reagálóknak számítottak.

Azoknál a betegeknél, akik legalább részlegesen reagáltak a 12. héten, és akik folyamatos heti adalimumab-terápiát kaptak, a HiSCR arány a 48. héten 68,3%, a 96. héten pedig 65,1% volt. A heti 40 mg adalimumabbal történő hosszabb távú kezelés során a 96. hétig nem azonosítottak új biztonságossági eseményt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a 12. héten leállították az adalimumab-kezelést a HS I és HS II vizsgálatban, a HiSCR arány 12 héttel a 40 mg adalimumab heti adagolásának újbóli bevezetése után visszatért hasonló szintre, mint amit a leállítás előtt megfigyeltek (56,0%).

Felnőtkori Crohn-betegség

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát több mint 1500, közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] $\geq 220 - \leq 450$) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok együttes alkalmazását állandó dózisban engedélyezték. E gyógyszerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat, a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelte. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg adalimumabbal, vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezeltek. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelte. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be a minden második héten 40 mg-os dózissal, a hetente 40 mg-os dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 17. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

17. táblázat: Klinikai remisszió és válaszreakció-indukció (betegek százalékában)

	CD I vizsgálat: Infliximabbal nem kezelt betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	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. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték az adalimumab- *versus* placebokezelés során regisztrált arányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós rátát figyeltek meg, és a 160/80 mg dózissal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-ánál (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás, és ők kerültek be az elsődleges elemzésbe. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 18. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek aránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a korábbi TNF-antagonista expozíciótól.

Az 56. hétre a placebohoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

18. táblázat: A klinikai remisszió és válasz fenntartása (betegek százalékában)

	Placebo	40 mg adalimumab minden második héten	40 mg adalimumab hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált arányok páronkénti összehasonlítása

** p < 0,02 adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált arányok páronkénti összehasonlítása

^a Azok közül a betegek közül, akik a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroidot kaptak.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab-kezelésben részesülők 43%-ánál, míg a placebokezelésben részesülők 30%-ánál jelentkezett terápiás hatás a 12. hétre. Ezek az eredmények amellet szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó

kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók aránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fenn a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fenn a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknek, akiket véletlenszerűen az adalimumab 80/40 mg, illetve 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebo-csoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Felnőttkori uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknek (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárására kerültek), két randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg követett. Egy nem biológiai immunszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid-kezelés (napi 10-60 mg prednizon *per os*) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékelték. Minden beteg 2 hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétre a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő olyan beteget értékelték, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon *per os*) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dóziscsökkentésen estek át, ami a 19. hétre a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelensége definíció szerint egy többkomponensű kimenetel, mely az alábbi komponensekből tevődött össze: gyulladásos chorioretinalis és/vagy gyulladásos retinalis vasculáris léziók, elülső csarnoki sejtszint, üvegtesti homály mértéke és a legjobb korrigált látásélesség.

Azok a betegek, akik befejezték az UV I és UV II vizsgálatot, alkalmasak voltak egy nem kontrollos, hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba való bevonásra, melynek az eredetileg tervezett időtartama 78 hét volt. A betegeknek engedélyezték a vizsgálati készítmény szedését a 78. hét után is mindaddig, ameddig hozzáfértek az adalimumabhoz.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknek, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 19. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 1. ábra).

19. táblázat: A kezelés eredménytelenségig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés Kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt idő középértéke (hónap)	HR ^a	HR ^a 95%- os CI- értéke	p-érték ^b
A kezelés eredménytelenségig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36– 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB ^c	0,57	0,39– 0,84	0,004

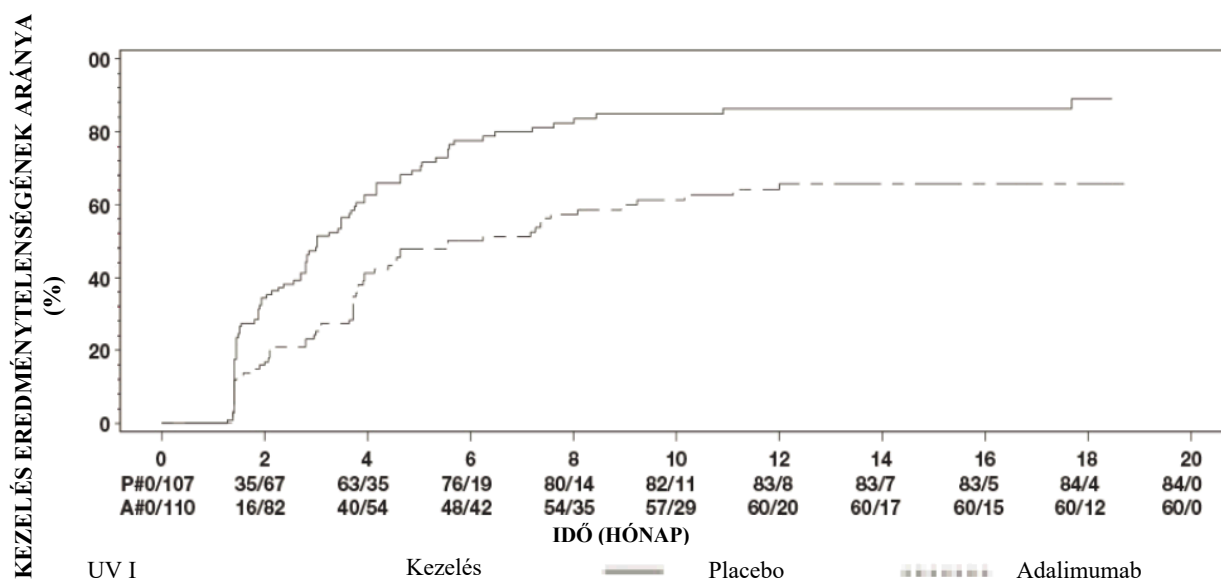
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat), illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzúrázták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

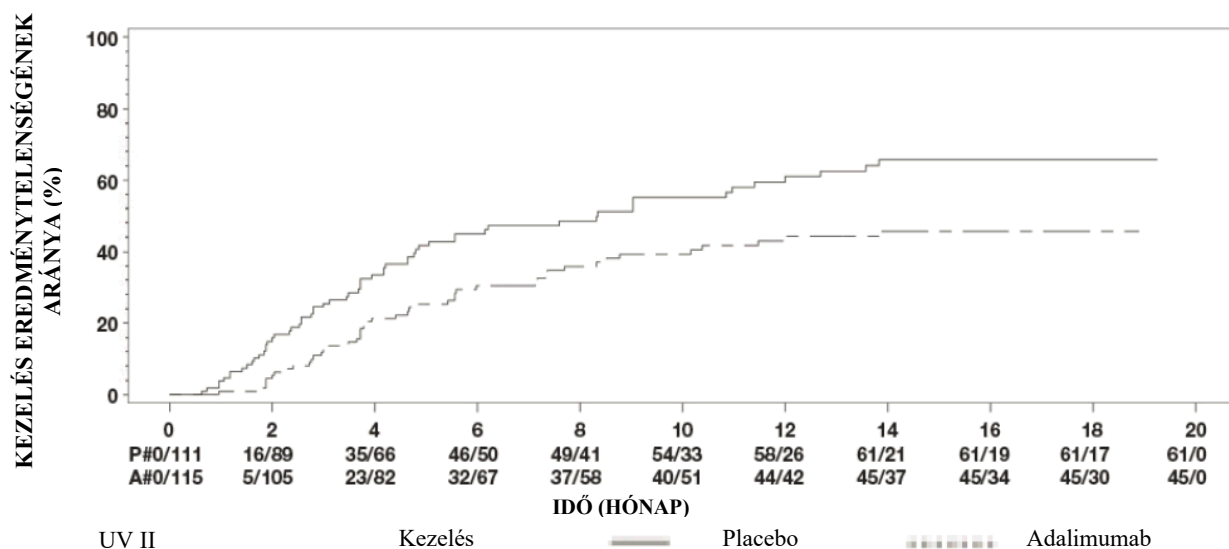
^a Az adalimumab placebóval szembeni relatív hazard értéke arányos hazard regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve.

^b Lograng-próbából meghatározott 2-oldalas p-érték.

^c NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

1. ábra: A kezelés eredménytelenségig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat), illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan–Meier-görbék





Megjegyzés: P# = placebo (esemény száma/veszélyeztetett betegek száma); A# = adalimumab (esemény száma/veszélyeztetett betegek száma)

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebohoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem kontrolllos, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 424 beteg közül 60 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például eltérések vagy a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi jelentkeztek náluk, szürkehályog műtét vagy vitrectomia következtében) és került kizárára a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 364, vizsgálatban maradó beteg közül 269 értékelésre alkalmas beteg (74%) érte el a 78 hetet a nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 216 beteg (80,3%) volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladásos elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejtszint $\leq 0,5+$, üvegtesti homály mértéke $\leq 0,5+$), napi folyamatos $\leq 7,5$ mg szteroid dózis mellett, és 178 beteg (66,2%) szteroid-kezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (< 5 értéknyi romlás) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten. A 78. hét utáni adatok általában ezt az eredményt tükrözték, habár ez időszak után csökkent a bevont betegek száma. Összességében a vizsgálatot abbahagyó betegek 18%-a mellékhatások, 8%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőíve) felhasználásával mérték fel. Az adalimumab számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott az általános látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és az általános látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt az adalimumab a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Immunogenitás

Az adalimumab-kezelés alatt adalimumab elleni antitestek képződhetnek. Adalimumab elleni antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatásosságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát két vizsgálatban (pJIA I és II) értékelték aktív polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekeknél, akiknél a JIA kezdeti formája eltért (leggyakrabban rheumatoid faktor pozitív vagy negatív polyarthritis és extendált oligoarthritis fordult elő).

pJIA I

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték 171 (4–17 éves) polyarticularis JIA-ban szenvedő gyermeknél. A nyílt elrendezésű bevezető fázisban (open-label lead in phase, OL LI) a betegeket két csoportba sorolták: MTX (metotrexát)-kezelést kapó, illetve MTX-tal nem kezelt csoportba különítették el. A nem-MTX csoportba azok a betegek tartoztak, akik korábban még nem részesültek MTX-kezelésben (naive), vagy a vizsgálati készítmény alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és/vagy prednizont ($\leq 0,2$ mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap). Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m², legfeljebb 40 mg adalimumabot kapott kéthetente, 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózist a 20. táblázat mutatja.

20. táblázat: A betegek megoszlása az életkor szerint és az OL LI szakaszban kapott adalimumab-dózis

Korcsoport	A betegek száma a kiindulási időpontban n (%)	A legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózis
4 – 7 év	31 (18,1)	10, 20, ill. 25 mg
8 – 12 év	71 (41,5)	20, 25, ill. 40 mg
13 – 17 év	69 (40,4)	25, 40, ill. 40 mg

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten 24 mg/m², de legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak további 32 héten át, vagy a betegség fellángolásáig. A betegség fellángolásának kritériumait a következőképpen határozták meg: a 6 Pediátriai ACR-alapkritérium közül 3 vagy több esetben legalább 30%-os romlás a kiindulási állapothoz képest, legalább 2 vagy több aktív ízület megléte, és a 6 kritérium közül legfeljebb 1-ben észlelhető 30%-nál nagyobb mértékű javulás. A 32. hét után vagy a betegség fellángolása esetén a betegek alkalmasak voltak arra, hogy beválasszák őket a nyílt kiterjesztésű fázisba.

21. táblázat: Pediátriai ACR 30 válasz a JIA-vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		MTX-tal nem kezelt	
Szakasz				
OL-LI, 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági végpontok				
Kettős vak, 32 hét	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		MTX-tal nem kezelt	
Szakasz				
A betegség fellángolása a 32 hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt medián időtartam	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

^a A 48. heti Pediátriai ACR 30/50/70 válaszok szignifikánsan magasabbak, mint a placebóval kezelt betegeknek kapott értékek

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Azok közül, akiknél terápiás válasz alakult ki a 16. héten (n = 144), a Pediátriai ACR 30/50/70/90 válaszok a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 6 éven át fennmaradtak azoknál, akik adalimumabot kaptak a vizsgálat teljes ideje alatt. Összesen 19 beteget kezeltek 6 évig vagy ennél hosszabb ideig, közülük 11-en tartoztak a 4–12 évesek, míg 8-an a 13–17 évesek kiindulási korcsoportjába.

Az adalimumab és MTX kombinációjával kezeltéknél az összesített terápiás válaszok általában jobbak voltak és kevesebb betegnél alakultak ki antitestek, mint azoknál, akik az adalimumabot önmagában kapták. Ezeket az eredményeket figyelembe véve az adalimumab alkalmazása MTX-kombinációban, illetve monoterápiaként olyan betegeknek ajánlott, akiknél az MTX alkalmazása nem megfelelő (lásd 4.2 pont).

pJIA II

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyet 32 olyan gyermek bevonásával végeztek (életkoruk 2 – < 4 év vagy 4 év és a feletti, testtömegük < 15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos, aktív pJIA-ban szenvedtek. A betegek 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 20 mg egyszeri adag adalimumabot kaptak sc. injekció formájában legalább 24 hétig. A vizsgálat alatt a legtöbb betegnél alkalmaztak kísérő MTX-ot, néhány betegnél pedig kortikoszteroidok vagy nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) alkalmazásáról számoltak be.

A Pediátriai ACR 30 válasz a 12. héten 93,5% volt, a 24. héten pedig 90,0% volt a megfigyelt adatok elemzése alapján. A Pediátriai ACR 50/70/90 választ elérő betegek aránya a 12. héten 90,3%/61,3%/38,7%, a 24. héten 83,3%/73,3%/36,7% volt. Azok közül, akiknél terápiás válasz (Pediátriai ACR 30) alakult ki a 24. héten (n = 27 a 30 betegből), a Pediátriai ACR 30 válasz a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 60 hétig fennmaradt azoknál, akik adalimumabot kaptak ebben az időszakban. Összesen 20 beteget kezeltek 60 hétig vagy ennél hosszabb ideig.

Enthesitis-asszociált arthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyet 46 olyan gyermekkorú beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6–17 év), akik közepesen súlyos enthesitis-asszociált arthritisben szenvedtek. A betegek vagy 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak 12 hétig. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg subcutan adalimumabot kaptak további 192 hétig. Az elsődleges végpont a kiindulási értékek és a 12. heti értékek közötti százalékos változás volt az aktív arthritises ízületek számában (ahol a duzzanatot nem az ízületi deformitás okozza vagy olyan ízület, amelynek mozgása korlátozott és fájdalmas és/vagy duzzadt). Az elsődleges végpont teljesült, az adalimumab-csoportban az átlagos százalékos változás (csökkenés) –62,6% (medián százalékos változás –88,9%) volt, a placebo-csoportban pedig –11,6% (medián százalékos változás –50,0%) volt. Az aktív arthritises ízületek számának javulása az adalimumab-csoportban a 31 betegből a vizsgálatban maradó 26-nál (84%) megmaradt a nyílt szakaszban a 156. hétig. Bár statisztikailag nem szignifikáns, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok tekintetében is, pl. az enthesitis által

érintett részek számában, az érzékeny ízületek számában, a duzzadt ízületek számában, a pediátriai ACR 50 válaszbán és a pediátriai ACR 70 válaszbán.

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az adalimumab hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálattal értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermek (az orvos által végzett globális értékelés [Physician's Global Assessment, PGA] szerint ≥ 4 , vagy $> 20\%$ -os testfelületi érintettség, vagy $> 10\%$ -os testfelületi érintettség nagyon vastag elváltozásokkal, vagy psoriasisos terület és súlyossági index [Psoriasis Area and Severity Index, PASI] ≥ 20 , vagy PASI ≥ 10 klinikailag jelentős arc-, genitális vagy kézfej/lábfej-érintettséggel) bevonásával végeztek, akiknél a helyi kezelés és fényszerápia vagy a fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg), 0,4 mg/ttkg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak kéthetente vagy 0,1-0,4 mg/ttkg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több, 0,8 mg/ttkg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a kéthetente 0,4 mg/ttkg adalimumabbal vagy metotrexáttal kezelt betegek.

22. táblázat: Gyermekekori plakkos psoriasis hatásossági eredmények a 16. héten

	MTX^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/ttkg kéthetente N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tiszta/minimális ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotrexát

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/ttkg vs. MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/ttkg vs. MTX

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és a PGA szerinti tiszta vagy minimális értéket, felfüggesztették a kezelést legfeljebb 36 hétre, és az állapotuk romlását monitorozták (azaz a PGA-érték rosszabbodását legalább 2 értékkel). Majd további 16 héten át a betegeket kéthetente 0,8 mg/ttkg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszerőtekek hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak vizsgálathoz: 78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz (19 betegből 15) és 52,6%-nál alakult ki PGA szerinti tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában, a PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális érték legfeljebb további 52 hétig fennmaradt új biztonsági esemény nélkül.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Az adalimumabbal nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy a betegség lefolyása, a kóréletten és a gyógyszer hatása lényegében megegyezik a felnőtteknél észlelttel az azonos expozíciós szinteken. A serdülőkori HS-ben ajánlott adalimumab adag biztonságosságának alapja az adalimumab keresztindikációs biztonságossági profilja mind a felnőtt, mind a gyermekgyógyászati betegeknél, azonos vagy gyakoribb adagolás mellett (lásd 5.2 pont).

Gyermekekori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó adalimumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózisokkal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6–17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekekori Crohn-betegség Aktivitási Index)-pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy

immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknek, valamint 80 mg és 40 mg a 40 kg alatti testtömegű betegeknek.

A 4. héten a betegeket az aktuális testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (23. táblázat).

23. táblázat: Fenntartó kezelési séma

A beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg kéthetente	20 mg kéthetente
≥ 40 kg	20 mg kéthetente	40 mg kéthetente

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI-pontszám ≤ 10 .

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI-pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 24. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 25. táblázat tartalmazza.

24. táblázat: Gyermekkori CD vizsgálat – PCDAI klinikai remisszió és válasz

	Standard dózis 40/20 mg kéthetente N = 93	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente N = 95	p-érték*
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038

* p-érték a Standard dózis *versus* az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

25. táblázat: Gyermekkori CD vizsgálat – kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula-remisszió

	Standard dózis 40/20 mg kéthetente	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente	p-érték ¹
Kortikoszteroidok felfüggesztése	N = 33	N = 38	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok felfüggesztése²	N = 60	N = 57	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula-remisszió³	N = 15	N = 21	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-érték Standard dózis *versus* az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

² Az immunszuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggesztetni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait.

³ Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.

Mindkét kezelési csoportban a testtömegindex és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is megfigyelték.

A gyermekkori CD vizsgálatból 100 beteg ($n = 100$) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő 50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és serdülőknél, akik nem adtak megfelelő terápiás választ a hagyományos terápiára vagy intolerancia lépett fel azokkal szemben. A vizsgálatban részt vevő betegek körülbelül 16%-ánál sikertelen volt a korábbi anti-TNF-kezelés. Azok a betegek, akik a bevonáskor kortikoszteroidot kaptak, a 4. hét után fokozatosan csökkenthették a kortikoszteroid-kezelést.

A vizsgálat indukciós periódusában 77 beteget randomizáltak kettős vak adalimumab-kezelésre 3:2 arányban a következő kezelési karokra: indukciós dózisként a 0. és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg) és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) adagot; vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebót és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) dózist kaptak. Mindkét csoport 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) dózist kapott a 4. és a 6. héten. A vizsgálati elrendezés módosítását követően az indukciós periódusba bevont további 16 beteg nyílt elrendezésben kapta az adalimumab-kezelést: a 0. héten és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) indukciós dózissal kezdve.

A 8. héten 62, a részleges Mayo-pontszám (PMS) szerint klinikai választ mutató (a kiinduláshoz képest a $PMS \geq 2$ pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése) beteget randomizáltak egyenlő arányban kettős vak adalimumab fenntartó kezelésre: hetente adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózissra, vagy minden második héten adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózissra. A vizsgálati elrendezés módosítását megelőzően további 12, PMS szerint klinikai választ mutató beteget placebóra randomizáltak, de őket nem vették be a hatásosságot megerősítő elemzésbe.

A betegség fellángolását a PMS legalább 3 pontos (a 8. héten 0–2-es PMS pontszámú betegeknél), legalább 2 pontos (a 8. héten 3–4-es PMS pontszámú betegeknél) vagy legalább 1 pontos (a 8. héten 5–6-os pontszámú betegeknél) növekedésével határozták meg.

Azokat a betegeket, akiknél a 12. héten vagy azt követően teljesült a betegség fellángolásának kritériuma, 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) ismételt indukciós dózissra vagy 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózissra randomizálták, majd a továbbiakban őket a számukra meghatározott fenntartó adagolási sémával kezelték.

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió ($PMS \leq 2$, és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) a 8. héten, és az FMS szerinti (Full Mayo Score) (meghatározva: Mayo-pontszám ≤ 2 , és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) klinikai remisszió az 52. héten azoknál a betegeknél, akik a 8. héten PMS szerinti klinikai választ értek el.

A PMS szerinti klinikai remisszió arányát a 8. héten az adalimumab kettős vak indukciós csoport mindegyikében lévő betegeknél a 26. táblázat mutatja be.

26. táblázat: A PMS szerint klinikai remisszió 8 hét alatt

	Adalimumab^a Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N = 30	Adalimumab^{b,c} Legfeljebb 160 mg a 0. héten és az 1. héten N = 47
Klinikai remisszió	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten

^b Adalimumab 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten

^c Nem tartalmazza a nyílt elrendezésű adalimumab indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten

1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten

2. megjegyzés: A 8. héten hiányzó értékek esetén úgy tekintették, hogy a betegek nem teljesítették a végpontot

Az 52. héten értékelték az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai választ (a Mayo Score ≥ 3 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest) a 8. héten választ mutatóknál, a nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás alpontszám ≤ 1) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten remisszióban lévő betegeknél, valamint az FMS szerinti kortikoszteroidmentes remisszióban lévők arányát a 8. héten választ mutatóknál azoknak a betegeknek körében, akik kettős vak elrendezésben kéthetente legfeljebb 40 mg/hét (0,6 mg/ttkg) és hetente legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózis adalimumabot kaptak (27. táblázat).

27. táblázat: Hatásossági eredmények az 52. héten

	Adalimumab^a Legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31	Adalimumab^b Legfeljebb 40 mg hetente N = 31
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinikai válasz a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint remisszióban lévőknél	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

^a Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente

^b Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente

^c Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó betegeknél

Megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre randomizáltak, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették

A további feltáró hatásossági végpontok között szerepelt a klinikai válasz a gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa aktivitási indexe (PUCAI) (a PUCAI ≥ 20 pontos csökkenése a kiindulási értékhez viszonyítva) és a klinikai remisszió a PUCAI periódusonként (PUCAI < 10 pontos csökkenéseként definiálva) a 8. és az 52. héten (28. táblázat).

28. táblázat: Feltáró végpontok eredményei PUCAI szerint

	8. hét	
	Adalimumab^a Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N = 30	Adalimumab^{b,c} Legfeljebb 160 mg a 0. héten és az 1. héten N = 47
Klinikai remisszió PUCAI szerint	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinikai válasz PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Adalimumab^d Legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31	Adalimumab^e Legfeljebb 40 mg hetente N = 31
Klinikai remisszió PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinikai válasz PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^b Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^c Nem tartalmazza az adalimumab nyílt indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^d Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente

^e Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente

1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten

2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat

3. megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket randomizáltak ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették

A fenntartó periódus alatt ismételt indukciós kezelést kapott, adalimumabbal kezelt betegek közül 2/6 (33%) ért el klinikai választ FMS szerint az 52. héten.

Életminőség

A kiindulási értékhez képest klinikailag jelentős javulást figyeltek meg az IMPACT III és a WPAI (gondozói munka produktivitás és aktivitásromlás) pontszámokban az adalimumabbal kezelt csoportoknál.

Az adalimumabbal kezelt csoportoknál a növekedési sebesség klinikailag jelentős mértékű növekedését (javulását) figyelték meg a kiindulási értékhez képest és a testtömeg-index klinikailag jelentős növekedését (javulását) a kiindulási értékhez képest azoknál az alanyoknál, akik a nagy, hetente adott legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózist kapták.

Gyermekekori uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 – < 18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 kg-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.

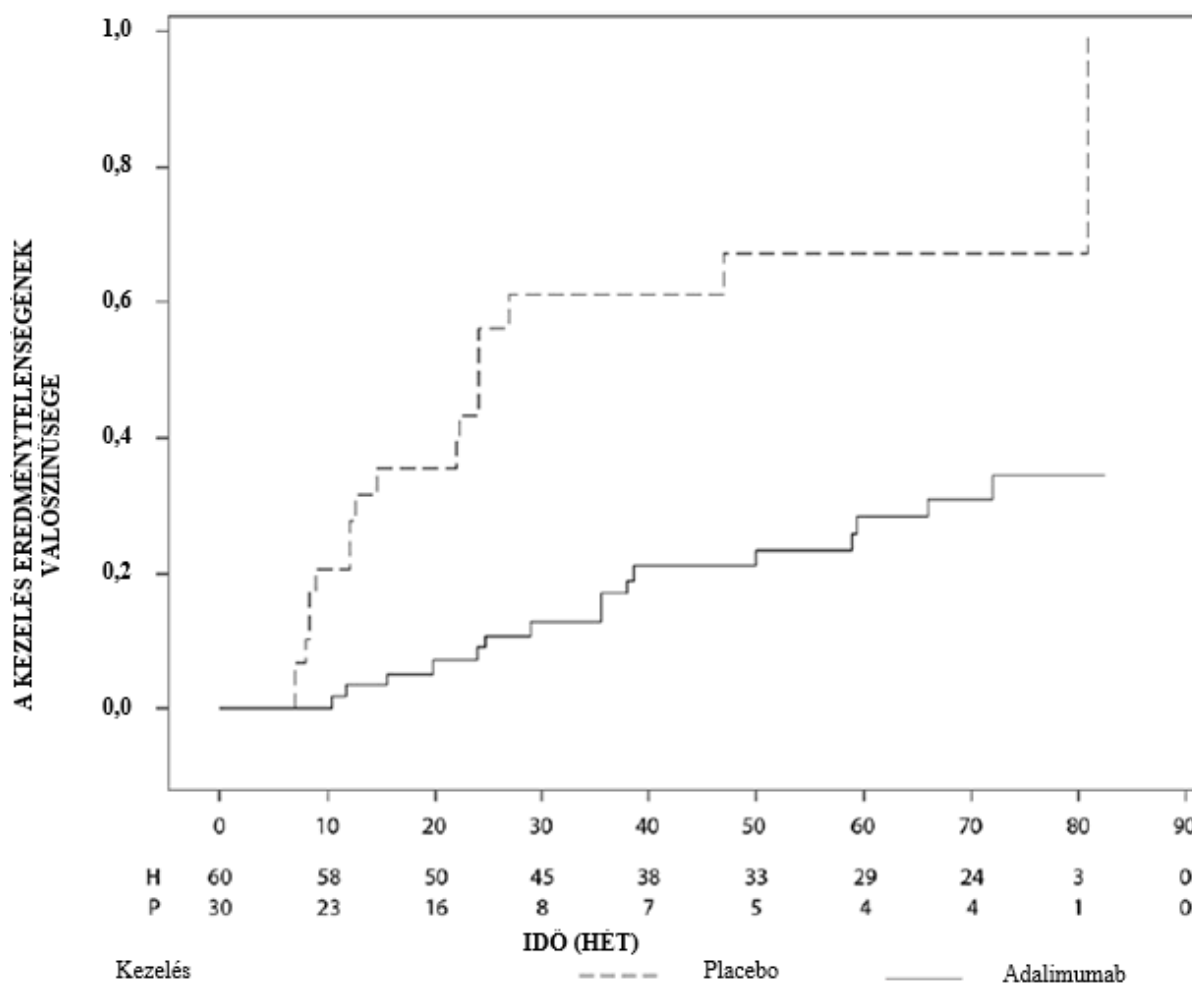
Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek

romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebohoz képest (lásd 2. ábra, $p < 0,0001$, lograng-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placebóval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebohoz képest, ahogy ezt a relatív hazard érték mutatja ($HR = 0,25$ [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

2. ábra. A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan–Meier-görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban



Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma); H = Adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A kéthetente adott 24 mg/testfelszín m^2 (maximum 40 mg) adag subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknél, akiknek életkora 4–17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20-tól a 48. hétig mért értékek) szérumszint adalimumab-koncentráció értéke $5,6 \pm 5,6$ mikrogramm/ml (variációs koefficiens [CV]: 102%) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták, míg $10,9 \pm 5,2$ mikrogramm/ml (CV: 47,7%) az együttes metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknél, akiknek életkora $2 < 4$ vagy 4 év és afeletti, testtömege < 15 kg volt és 24 mg/testfelszín m^2 dózisú adalimumabot kaptak, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció $6,0 \pm 6,1$ mikrogramm/ml (CV: 101%) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták és $7,9 \pm 5,6$ mikrogramm/ml (CV: 71,2%) volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a 6–17 éves, enthesitis-asszociált arthritisen szenvedő betegeknél, akik 24 mg/testfelszín m^2 (maximum 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció (a 24. héten mérve) $8,8 \pm 6,6$ mikrogramm/ml volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták, és $11,8 \pm 4,3$ mikrogramm/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő serdülőknél és gyermekeknél, akik $0,8$ mg/ttkg (maximum 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, az átlagos ($\pm$ szórás), dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció körülbelül $7,4 \pm 5,8$ mikrogramm/ml (CV: 79%) volt.

Az adalimumab expozícióját HS-ben szenvedő serdülőknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg, egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. HS-ben szenvedő serdülőknél az ajánlott adag 40 mg minden második héten. Mivel az adalimumab expozícióját a testméret befolyásolhatja, a nagyobb testtömegű serdülőknél, vagy azoknál, akik nem megfelelően reagáltak a kezelésre, előnyös lehet a dózis heti 40 mg-os, felnőtt adagra való növelése.

Közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa $160/80$ mg, illetve $80/40$ mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban standard dózisú ($40/20$ mg minden második héten) vagy alacsony dózisú ($20/10$ mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag ($\pm$ szórás) minimum szérumsadalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ mikrogramm/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél ($160/80$ mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél ($80/40$ mg) ez az érték $10,6 \pm 6,1$ mikrogramm/ml volt.

Azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos ($\pm$ szórás) minimum szérumsadalimumab-koncentráció a standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ mikrogramm/ml, míg az alacsony dózissal kezeltéknél $3,5 \pm 2,2$ mikrogramm/ml volt. Az átlagos minimum koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak 52 hétig. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerre emelték, az átlagos ($\pm$ szórás) szérumsadalimumab-koncentráció az 52. héten $15,3 \pm 11,4$ mikrogramm/ml ($40/20$ mg, hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ mikrogramm/ml ($20/10$ mg, hetente) volt.

A colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél subcutan adott, testtömeg-alapú, kéthetente $0,6$ mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) adagolás esetén az átlagos minimális egyensúlyi állapotú szérumsadalimumab-koncentráció $5,01 \pm 3,28$ mikrogramm/ml volt az 52. héten. Azoknál a betegeknél, akik hetente $0,6$ mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kaptak, az átlagos ($\pm$ szórás) minimális egyensúlyi állapotú szérumsadalimumab-koncentráció $15,7 \pm 5,60$ mikrogramm/ml volt az 52. héten.

Az adalimumab expozícióját uveitisben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

Dózis-hatás összefüggés gyermekgyógyászati betegeknél

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pediátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pediátriai ACR 50 válasz maximális valószínűsége felének eléréséhez szükséges (EC50), 3 mikrogramm/ml (95%-os CI: 1–6 mikrogramm/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisban szenvedő serdülőknél és gyermekeknél a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéke emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 mikrogramm/ml (95%-os CI: 0,4–47,6, illetve 1,9–10,5) volt.

Felnőttek

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/ttkg-tól 10 mg/ttkg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumkoncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/ttkg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5 és 6 liter között változott, és az átlagos felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumkoncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció megközelítőleg 5 mikrogramm/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 mikrogramm/ml volt. Az adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimum szérumkoncentrációja csaknem részarányosan nőtt a kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20 mg, 40 mg, illetve 80 mg dózis adagolásával.

Psoriasisban szenvedő felnőtteknél, akik 40 mg adalimumabot kaptak minden második héten monoterápiában, a legalacsonyabb átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció 5 mikrogramm/ml volt.

A hidradenitis suppurativában szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 7-8 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményezett a 2. és 4. héten. Megközelítőleg 8-10 mikrogramm/ml-es átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú minimális szérumszintet mértek a 12. héttől a 36. hétig, a hetente 40 mg adalimumabbal végzett kezelés alatt.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg adalimumab a 2. héten kb. 5,5 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményezett az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os adalimumab telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumabot adva az adalimumab minimális szérumszintje hozzávetőlegesen 12 mikrogramm/ml-t ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 mikrogramm/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél a 80 mg-os telítő adag adalimumab a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg adalimumab követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8-10 mikrogramm/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményez.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámiás modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknél, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a reumatoid arthritisben, hidradenitis suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és ≥ 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján az derült ki, hogy a testtömeg növekedésével trendszerűen nő az adalimumab látszólagos clearance-e. A testtömegkülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad adalimumabkoncentráció alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt dózisz toxicitási és genotoxicitási nem-klinikai vizsgálatok nem igazoltak különleges veszélyt az emberre.

Makákó majmokon folytattak vizsgálatot az adalimumabbal az embryofoetalis fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt toxikus hatásának felmérésére, aminek során 0, 30 mg/ttkg, illetve 100 mg/ttkg dózisz adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), és nem találtak az adalimumabhoz köthető magzati károsodást. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard fertilitási és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitest modell hiányában, mivel az adalimumab a rágszáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágszálóknak neutralizáló antitestek korlátozottan képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
Szacharóz
Dinátrium-edetát-dihidrát
L-metionin
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában az Amsparity injekciós üveg legfeljebb 30°C-on, legfeljebb 30 napig tárolható. Az injekciós üveget fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 30 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Amsparity 40 mg egyszer használatos injekciós üvegben (I. típusú üveg) van, amely gumidugóval, rolnizott alumíniumkupakkal és lepattintható védőlappal van lezárva.

2 dobozt tartalmazó csomagolás, mindegyikében:

1 db injekciós üveg (0,8 ml steril oldat), 1 db üres steril injekciós fecskendő, 1 db tű, 1 db injekciósüveg-adapter és 2 db alkoholos törlőkendő.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1415/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. február 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőnként.

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött injekciós tollanként.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög ovarium eredetű sejtekben állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok

Az Amsparity 40 mg oldatos injekció 0,16 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőnként és egyadagos előretöltött injekciós tollanként, ami 0,2 mg/ml poliszorbát 80-nak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Átlátszó, színtelen vagy nagyon halvány barna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

Az Amsparity metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- közepesen súlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegségre ható reumaellenes gyógyszerek, beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

Az Amsparity egyedül is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő.

Az Adalimumab csökkenti a röntgenfelvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva alkalmazzák.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

Az Amsparity metotrexáttal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott 2 éves kortól olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegséget befolyásoló reumaellenes szerre (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD). Az Amsparity egyedül is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő (a monoterápiában mutatott hatásossággal kapcsolatban lásd 5.1 pont). Az adalimumabot 2 évesnél fiatalabb betegek esetén nem vizsgálták.

Enthesitis-asszociált arthritis

Az Amsparity az aktív, enthesitis-asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták (lásd 5.1 pont).

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

Az Amsparity felnőttkori súlyos aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg nem reagál megfelelően a hagyományos kezelésre.

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

Az Amsparity-kezelés az olyan, felnőttkori súlyos axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél javallott, akiknél az SPA-nak megfelelő röntgeneltérés nem mutatható ki, de a gyulladás objektív jelei emelkedett CRP-vel és/vagy MRI vizsgálattal igazolhatóak, és akik nem reagáltak megfelelően a nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) gyógyszerekre vagy nem tolerálták azokat.

Arthritis psoriatica

Az Amsparity javasolt felnőttkori aktív és progrediáló arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerek használata nem járt terápiás sikerrel. Az adalimumab röntgenfelvételekkel igazoltan csökkenti a perifériás ízületi károsodások progressziójának sebességét a betegség sokízületi szimmetrikus altípusában szenvedő betegek körében (lásd 5.1 pont), valamint javítja a fizikális funkciót.

Psoriasis

Az Amsparity olyan felnőtt betegek közepesen súlyos – súlyos krónikus, plakkos psoriasisának kezelésére javallott, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Amsparity súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és fényterápiákra.

Hidradenitis suppurativa

Az Amsparity közepesen súlyos – súlyos aktivitású hidradenitis suppurativa (HS, acne inversa) kezelésére javallott olyan felnőtteknél, valamint serdülőknél 12 évesnél idősebb gyermekeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos, szisztémás HS kezelésre (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Crohn-betegség

Az Amsparity közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív gyógyszerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a szereket, vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt.

Gyermekekori Crohn-betegség

Az Amsparity közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknek (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésekre, beleértve a primer étrendi kezelést, és egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a kezeléseket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Colitis ulcerosa

Az Amsparity felnőttkori, közepesen súlyos – súlyos, aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan betegeknek, akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azatioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

Az Amsparity közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan gyermekeknek és serdülőknek (6 éves kortól), akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és/vagy 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Uveitis

Az Amsparity a nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegeknek, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid-kezelés nem alkalmazható.

Gyermekekori uveitis

Az Amsparity a gyermekekori krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évesnél idősebb betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Amsparity-vel történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amikre az Amsparity javallott. Javasolt, hogy a személyek az Amsparity-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). Az Amsparity-vel kezelt betegeknek betegkártyát kell adni.

Ha az orvos ezt megfelelőnek ítéli, akkor a helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek önmaguknak is beadhatják az Amsparity-t, szükség szerint orvosi ellenőrzés mellett.

Az Amsparity-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más gyógyszerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

Az Amsparity javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetén 40 mg adalimumab, minden második héten egy adagban, subcutan injekció formájában alkalmazva. A metotrexát-kezelés folytatása javasolt az Amsparity-vel való kezelés ideje alatt.

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, illetve analgetikumok adása is folytatható az Amsparity-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, a betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerekkel való együttes szedést illetően lásd a 4.4 és az 5.1 pontokat.

Monoterápiában, olyan betegek esetén, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Amsparity-kezelés mellett, jó eredménnyel járhat a dózis hetenként 40 mg adalimumabra vagy kéthetenként 80 mg-ra való emelése.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül elérhető. Azoknál a betegeknél, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, megfontolandó a terápia további folytatása.

Az Amsparity többféle hatásereőségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Az adagolás megszakítása

Szükség lehet az adagolás megszakítására, például műtét előtt vagy ha egy súlyos fertőzés alakul ki. A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy az adalimumab alkalmazásának 70 napra vagy hosszabb időre történt abbahagyását követő újrakezdése ugyanolyan mértékű klinikai választ és hasonló biztonságossági profilt eredményezett, mint az adagolás megszakítása előtt.

Spondylitis ankylopoetica spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis és arthritis psoriatica

Az Amsparity ajánlott adagja spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél 40 mg adalimumab minden második héten egy alkalommal subcutan injekcióban.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül elérhető. Olyan betegeknél, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, megfontolandó a terápia további folytatása.

Psoriasis

Az Amsparity ajánlott adagja felnőtt betegek részére kezdő dózisként 80 mg subcutan alkalmazva, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy héttel kezdve, minden második héten subcutan beadott 40 mg-os dózisok követnek.

A 16 hétnél hosszabb ideig tartó kezeléseket gondosan újra kell mérlegelni olyan betegek esetében, akik ezen időszak alatt nem reagáltak a terápiára.

A 16. hét után azoknál a betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak a kéthetente adott 40 mg Amsparity-kezelésre, előnyös lehet az adag növelése heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell a heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolás előnyeit és kockázatait az olyan betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak az adag növelése után (lásd 5.1 pont). Ha a heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolással elérték a megfelelő választ, a dózis ezután kéthetente 40 mg-ra csökkenthető.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Hidradenitis suppurativa

Az Amsparity javasolt adagja hidradenitis suppuratívában szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg az 1. nap (négy darab 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), melyet két héttel később 80 mg követ a 15. napon (két darab 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később (a 29. napon) heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg (két darab 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon) dózissal folytatva. Antibiotikum adása folytatható az Amsparity-kezelés alatt, ha szükséges. Javasolt, hogy a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használjanak naponta a HS léziókon az Amsparity-kezelés ideje alatt.

A kezelésre 12 hét alatt sem reagáló betegek esetén körültekintően át kell gondolni a terápia további folytatását.

Amennyiben a kezelés megszakad, heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Amsparity adásával újratekzdhető (lásd 5.1 pont).

A hosszú távú kezelés előnyeit és kockázatát időszakosan mérlegelni kell (lásd 5.1 pont).

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Crohn-betegség

Az Amsparity ajánlott adagolása közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a gyógyszer alkalmazható a 0. héten 160 mg (négy 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd a 2. héten 80 mg (két 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon) dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Az indukciós kezelést követően az ajánlott adag 40 mg minden második héten, subcutan injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták az Amsparity alkalmazását, és kiújulnak a betegség jelei és tünetei, az Amsparity adása újratekzdhető. Kevés tapasztalat áll rendelkezésre a kezelés újratekzdésével kapcsolatban, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Olyan betegeknél, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Amsparity-kezelés mellett, jó eredménnyel járhat a dózis hetenként 40 mg Amsparity-ra vagy kéthetenként 80 mg-ra való emelése.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés 4. hetéig nem jelentkezik terápiás hatás, előnyös lehet a fenntartó kezelést folytatása a 12. hétig. A kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Colitis ulcerosa

Az Amsparity javasolt adagolása közepesen súlyos – súlyos colitis ulcerosában szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekcióban egyetlen napon vagy napi két

40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekcióban egyetlen napon). Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcutan injekcióban.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Olyan betegeknél, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Amsparity-kezelés mellett, jó eredménnyel járhat a dózis hetenként 40 mg Amsparity-ra vagy kéthetenként 80 mg-ra való emelése.

A rendelkezésre álló adatok alapján a kezelésre adott klinikai választ általában 2-8 héten belül érik el. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak ennyi idő alatt a terápiára, az Amsparity-kezelés folytatása nem javasolt.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Uveitis

Az Amsparity javasolt adagja uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél: a kezdő dózis 80 mg, melyet a kezdő adag beadásától számított egy hét múlva elkezdve minden második héten beadott 40 mg követ. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az Amsparity-kezelés monoterápiában történő megkezdésével kapcsolatban. Az Amsparity-vel való kezelés megkezdhető kortikoszteroiddal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátorral kombinációban. Az együttesen adott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel az Amsparity-kezelés megkezdése után lehet elkezdeni, a klinikai gyakorlatnak megfelelően.

Javasolt a hosszú távú kezelés előnyeinek és kockázatának évente történő értékelése (lásd 5.1 pont).

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adagolás megváltoztatása nem szükséges.

Vese- és/vagy májkárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták ezen betegpopulációkban. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

Az Amsparity ajánlott adagja polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (1. táblázat). Az Amsparity-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: Az Amsparity dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg – < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelési időn belül el lehet érni. A kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Az adalimumabnak 2 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Enthesitis-asszociált arthritis

Az Amsparity ajánlott adagja enthesitis-asszociált arthritiben szenvedő, 6 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (2. táblázat). Az Amsparity-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

2. táblázat: Az Amsparity dózisa enthesitis-asszociált arthritiben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg – < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

Az adalimumabot nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb, enthesitis-asszociált arthritiben szenvedő betegeknél.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis, beleértve a spondylitis ankylopoeticát

Az adalimumabnak gyermekpopulációban a spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Amsparity ajánlott adagja gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő, 4–17 éves betegeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: Az Amsparity dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg – < 30 kg	A kezdő adag 20 mg, amelyet minden második héten 20 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve
≥ 30 kg	A kezdő adag 40 mg, amelyet minden második héten 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve

A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt.

Ha újabb adag Amsparity-kezelés javasolt, a fenti adagolási útmutatót és kezelési időtartamot kell követni.

Az adalimumab biztonságosságát plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

Az adalimumabnak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa (12 éves kortól, legalább 30 kg-os betegek):

Az adalimumabbal nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél. Az adalimumab adagolását ezeknél a betegeknél farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

Az Amsparity ajánlott adagja a 0. héten 80 mg, amit első héttől kezdve 40 mg subcutan adott injekció követ minden második héten.

Azoknál a serdülőknél, akik nem megfelelően reagálnak a minden második héten adagolt 40 mg Amsparity-kezelésre, megfontolandó az adagot heti 40 mg-ra vagy minden második héten 80 mg-ra emelni.

Antibiotikum adása folytatható az Amsparity-kezelés alatt, ha szükséges. Javasolt, hogy a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használjanak naponta a HS léziókon az Amsparity-kezelés ideje alatt.

A kezelésre 12 hét alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Amennyiben a kezelést meg kell szakítani, az Amsparity alkalmazása szükség szerint újra bevezethető.

A folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát időszakosan értékelni kell (lásd felnőtt adatok, 5.1 pont).

Az adalimumabnak a 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori Crohn-betegség

Az Amsparity ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő 6–17 éves betegeknél a testtömegtől függ (4. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: Az Amsparity dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis a 4. héttől kezdve
< 40 kg	40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten.	20 mg minden második héten

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis a 4. héttől kezdve
≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten.	40 mg minden második héten

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet az adag emelése:

- < 40 kg: 20 mg minden héten
- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy 80 mg minden második héten

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Az adalimumabnak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

Az Amsparity ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6–17 éves korú betegeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell beadni.

5. táblázat: Az Amsparity dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve*
< 40 kg	80 mg a 0. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon) és 40 mg a 2. héten (egy 40 mg-os injekció formájában)	40 mg minden második héten
≥ 40 kg	160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekció formájában egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon beadva) és 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon)	80 mg minden második héten

* Azoknak a serdülőknek, akik az Amsparity-kezelés alatt töltik be 18 éves kort, folytatniuk kell az előírt fenntartó kezelést.

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 8. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Az adalimumabnak 6 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori uveitis

Az Amsparity ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (6. táblázat). Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermekekori uveitisben nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli adalimumab-kezeléssel.

6. táblázat: Az Amsparity dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	20 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

Az Amsparity-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknek vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknek egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az Amsparity telítő adagjának 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

Az adalimumabnak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a hosszú távú kezelés előnyeinek és kockázatának évente történő értékelése (lásd 5.1 pont).

Az Amsparity többféle hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Az alkalmazás módja

Az Amsparity-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegtájékoztatóban található.

Az Amsparity többféle hatáserősségben és kiszerelésekben is elérhető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosist vagy más súlyos fertőzés, mint sepsis vagy oportunisták fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos – súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen kell feltüntetni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért az Amsparity-vel való kezelés előtt, alatt és után a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzésekre, beleértve a tuberculosist is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot is igénybe vehet, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Az Amsparity-vel való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nincs kontrollálva. A tuberculosist által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területeken jártak, ahol nagy a

kockázata a tuberculosis fertőzésnek vagy az endémiás mycosisoknak, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, az Amsparity-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél az Amsparity-val való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgálásban kell részesíteni őket. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki, az Amsparity-val való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő antibiotikumos és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés nincs kontrollálva. Az orvos különös gonddal kell döntsön az Amsparity alkalmazásáról olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések, illetve fertőzésekre hajlamosító tényezők szerepelnek, az immunszuppresszív gyógyszerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Adalimumabbal kezelt betegeknél leírtak súlyos fertőzéseket, beleértve a sepsist is, melyeket bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba-, parazita- és vírusfertőzés vagy egyéb opportunist fertőzés, például listeriosis, legionellosis és pneumocystis-fertőzés okozott.

A klinikai vizsgálatokban további súlyos fertőzéseket, köztük pneumóniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

Adalimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását is. A bejelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) tuberculosisos eseteket egyaránt tartalmaztak.

Az Amsparity-val történő kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis szempontjából, mely során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisal kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg előzőleg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint hogy a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt állt-e. Minden betegnél a megfelelő szűrővizsgálatok (úgy mint tuberkulinbőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (a helyi irányelvek szerint). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a betegkártyában. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberkulinbőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Ha aktív tuberculosist diagnosztizálnak, az Amsparity-kezelést tilos elkezdeni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetekben nagyon gondosan kell mérlegelni a kezelés előny/kockázat arányát.

Látens tuberculosis gyanúja esetén a tuberculosis kezelésében jártas orvossal kell konzultálni.

Ha látens tuberculosist diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberculosicus profilaktikus kezelést kell kezdeni az Amsparity alkalmazásának megkezdése előtt.

Amsparity-kezelés indítása előtt az antituberculosicus profilaktikus kezelést azoknál a betegeknél is fontolóra kell venni, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberculosicus kezelés ellenére előfordultak a tuberculosis reaktiválódásának esetei adalimumabbal kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, az adalimumab-kezelés alatt ismét kialakult tuberculosis.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Amsparity-kezelés alatt vagy után a tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, hőemelkedés, kedvetlenség) megjelenése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunistafertőzések

Az adalimumab-kezelést kapó betegeknél opportunistafertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknél nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késlekedését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan jelek és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonalis infiltrátumok, illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és az Amsparity adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknél a diagnózis megállapítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

Hepatitis B reaktiválódása

Idült hepatitis B vírus hordozó (azaz a felszíni antigén pozitív) betegeknél előfordult a hepatitis B reaktiválódása, amikor TNF-antagonista- (köztük adalimumab-) kezelésben részesültek. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. Az Amsparity-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV fertőzés irányában vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

Az Amsparity-terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV fertőzésre utaló jelek és tünetek. A HBV hordozó személyeknél a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antivirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása történik, abba kell hagyni az Amsparity adását, és hatékony antivirális szer adását, valamint megfelelő támogató kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot is, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség (közte a sclerosis multiplex és a neuritis nervi optici) és a perifériás demyelinisációs betegség (közte a Guillan–Barré-szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával álltak összefüggésben. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor az Amsparity-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisációs betegségben szenvedő betegeknél: ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni az Amsparity adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni az Amsparity-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

Az adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során ritkán beszámoltak súlyos allergiás reakciókról, míg nem súlyos allergiás reakciók is előfordultak nem gyakran. Az adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciókat, beleértve az anaphylaxiát. Ha anaphylaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, az Amsparity adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést el kell kezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, adalimumabbal kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú túlérzékenységi reakciót, sem alacsonyabb immunglobulin-szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor T-, B- és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a TNF-antagonistát kapó betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukaemia eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukaemia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges kockázata nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-antagonistákkal, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdésekor ≤ 18 éves életkorban) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) malignitásokról számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt. Az esetek mintegy fele lymphoma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük ritka malignitások is, amelyek rendszerint az immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T-sejtes lymphoma eseteket észleltek. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenikus T-sejtes lymphoma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin adalimumabbal történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki az Amsparity-vel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek a kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél az adalimumab-kezelést malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek adalimumab-kezelésbe történő bevonásának a mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknél, akik PUVA-kezelést kaptak, az Amsparity-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot is (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közepesen súlyos – súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, valamint feji és nyaki) daganatot észleltek, mint a kontroll-csoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt, ezért a COPD-ben szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (pl. hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy primer cholangitis sclerotisansban szenvedő betegeknél) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia

vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonisták alkalmazása kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumabbal kapcsolatban hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben az Amsparity-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). Az Amsparity-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél jelentős hematológiai eltérések igazolódnak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt részt vevőjénél hasonló antitest-választ figyeltek meg a Pneumococcus 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalentis influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy az adalimumabbal kezelt betegeknél az élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltás alkalmazása esetén bekövetkezhet-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Az adalimumab-kezelés megkezdése előtt ajánlott a gyermekkorú betegeknél, hogy – ha lehetséges – kapjanak meg minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

Az adalimumabbal kezelt betegeknek – az élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemő oltása élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG-oltás), mert *in utero* adalimumab hatásának volt kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását, illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben lévő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak adalimumabbal kezelt betegeknél. Az Amsparity-t csak fokozott óvatossággal szabad alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedő betegek kezelésére. Az Amsparity alkalmazása ellenjavallt a közepesen súlyos – súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). Az Amsparity-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

Az Amsparity-vel való kezelés autoantitestek képződését eredményezheti. Az adalimumab hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha az Amsparity alkalmazása után lupus-szerű szindróma tünetei jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni az Amsparity alkalmazását (lásd 4.8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) és TNF-antagonisták együttese

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül az anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amikor a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és az anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és az anakinra kombináció alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (DMARD-ok, mint pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerkölsönhatások miatt (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során az adalimumabbal kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Az Amsparity-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és a megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt, arthroplasticán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség kezelésének hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján az adalimumab nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

Idősek

Az adalimumabbal kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évesnél fiatalabbaknál (1,5%), ami néhányuknál végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a „Védőoltások” részben.

Ismert hatású segédanyagok

Poliszorbát

Ez a készítmény poliszorbát 80-at tartalmaz. Az Amsparity 40 mg oldatos injekció 0,16 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőnként és egyadagos előretöltött injekciós tollanként, ami 0,2 mg/ml poliszorbát 80-nak felel meg. A poliszorbát 80 túlérzékenységi reakciókat okozhat.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,8 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva is. Ha az adalimumabot kombinációban adták a metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. Az adalimumab metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

Az Amsparity és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) és TNF-antagonisták együttdadása”).

Az Amsparity és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) és TNF-antagonisták együttadása”).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását a terhesség megelőzése érdekében, és a fogamzásgátlás alkalmazásának folytatását az utolsó Amsparity-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagy számú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 olyan esetet, amikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy CD-ben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a major születési rendellenességek születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyek kimenetele legalább egy, major fejlődési rendellenességgel élve született csecsemő volt, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95%-os CI: 0,38–4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95%-os CI: 0,31–4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95%-os CI: 0,45–2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetén a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmokban végzett fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa-gátló hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normál immunreakcióit, ezért az adalimumab csak akkor alkalmazható a terhesség alatt, ha az egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába, ami fokozza a csecsemőknél a fertőzések kialakulásának a kockázatát. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya a terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG-oltás) történő oltása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett, korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, és az adalimumab az anyai szérumban 0,1–1% koncentrációban van jelen. Szájon át adva, az immunglobulin G fehérjék intestinalis proteolízist szenvednek, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatók a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen az Amsparity alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az adalimumab kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Amsparity alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az adalimumabot 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollos és nyílt vizsgálatokban, 60 hónapig vagy még tovább. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axialis spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollos vizsgálatokban 6089 beteg részesült adalimumab-kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlítható gyógyszert a kontrollos periódusban és a spontán jelentés során.

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollos részében mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést, az adalimumabbal kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontrollal kezelt betegeknél 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom voltak.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak az adalimumab alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így az adalimumab is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekezőképességét.

Az adalimumab alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a sepsist, az opportunist fertőzéseket és a TBC-t), a HBV reaktiválódásáról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát).

Súlyos hematológiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak. Ilyenek pl. a pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisatiós betegségek néhány esete, valamint lupus, lupusszal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknél észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 7. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások vannak szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén

előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

7. táblázat: Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumóniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumóniát is)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotizáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist is), opportunist fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanómát (beleértve a basalsejtes carcinómát és a planocellularis carcinómát is), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigydaganatot is), melanoma**
	Ritka	Leukaemia ¹
	Nem ismert	Hepatosplenikus T-sejtes lymphoma ¹ , Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹ , Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist is), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, kiszáradás
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypaesthesiát is), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történés ¹ , tremor, neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisációs betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain–Barré-szindróma) ¹
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus ¹ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, kipirulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, artériás occlusio, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Pulmonalis embolia ¹ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹
	Ritka	Pulmonalis fibrosis ¹

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia, arcoedema
	Ritka	Bélperforatio ¹
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis, hepatitis B kiújulása ¹ , autoimmun hepatitis ¹
	Nem ismert	Májelégtelenség ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés (beleértve az exfoliatív bőrkiütést is)
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist is) ¹ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az eczemát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegképződés
	Ritka	Erythema multiforme ¹ , Stevens–Johnson-szindróma ¹ , angiooedema ¹ , bőr vasculitis ¹ , lichenoid bőrreakció ¹
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma ¹
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkült vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakciót (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, pyrexia ¹
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastinidő megnyúlását is), az autoantitest-vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
	Nem ismert	Testtömeg növekedése ²
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebgyógyulási zavar

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve

¹ a spontán beszámolókat is beleértve

² 4–6 hónapos kezelési időszak alatt a kiindulási értékhez képest a testtömeg átlagos változása az adalimumab esetében +0,3 kg és +1,0 kg között volt a felnőtt indikációkban, míg a placebo esetében ugyanez –0,4 kg és +0,4 kg között volt. Vizsgálatok hosszú távú kiterjesztési szakaszában 5-6 kg-os testtömegnövekedést is megfigyeltek átlagosan kb. 1-2 év expozíció során, kontrollcsoport nélkül, különösen a Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem tisztázott, de összefügghet az adalimumab gyulladáscsökkentő hatásával.

Hidradenitis suppurativa

A biztonságossági profil a hetente adalimumabbal kezelt, HS-ben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Uveitis

A biztonságossági profil a minden második héten adalimumabbal kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Beadást követő helyi reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban az adalimumabbal kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo- vagy aktívkontrollcsoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban a fertőzések arányszáma az adalimumabbal kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg betegévenként 1,46 volt a placebo és az aktív kontroll készítménnyel kezelt betegek csoportjában. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. Az adalimumab-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt betegévenként az adalimumab-csoportban, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollós és nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be, többek között tuberculosissról (miliaris és extrapulmonalis előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosiss megbetegedések többsége a kezelés első nyolc hónapjában következett be, és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Malignus és lymphoproliferativ betegségek

Adalimumabbal juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249 gyermekgyógyászati betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezenkívül Crohn-betegségben szenvedő, gyermekgyógyászati betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192 betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 80,0 betegévnyi expozíciónak kitett, 77 gyermekgyógyászati betegnél nem figyeltek meg malignitást. Egy adalimumab-vizsgálat során 65,3 betegévnyi expozíciónak kitett, colitis ulcerosában szenvedő 93 gyermek- és serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitisben szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett, 60 gyermekgyógyászati betegnél nem figyeltek meg malignitást.

Az adalimumab hatásait közepes vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő, legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidenciaintervallum) az 5291, adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4–10,5), míg az 3444 fős kontroll-csoportban 6,3 (3,4–11,8) volt. (A kezelés medián időtartama az adalimumab-csoportban 4,0 hónap, a kontroll-csoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidenciaintervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 8,8 (6,0–13,0), míg a kontroll-csoportban 3,2 (1,3–7,6) volt. E bőrrákok közül a laphámcarcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidenciaintervallum) az adalimumab-csoportban 2,7 (1,4–5,4), a kontroll-csoportban 0,6 (0,1–4,5) volt. A lymphomák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidenciaintervallum) az adalimumabbal kezelt betegek körében 0,7 (0,2–2,7), a kontrollok esetében 0,6 (0,1–4,5) volt.

E vizsgálatok kontrollós szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztett vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegévnyi kezelés), a rosszindulatú daganatok (kivéve a lymphomát és nem melanomás bőrrákot) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A forgalomba hozatal után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok 1000 betegévre vetített, spontán bejelentett gyakorisága kb. 2,7. A nem melanomás bőrrákok 1000 betegévre számított, spontán bejelentett gyakorisága 0,2, a lymphomáké pedig 0,3 (lásd 4.4 pont).

Adalimumabbal kezelt betegeknek a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett szérummintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I - V. rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezelték 11,9%-ánál, míg a placebóval és aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441, adalimumabbal kezelt beteg közül kettőnél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A betegek állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus ephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél az adalimumabbal végzett, kontrollós, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4-104 hetes kontrollós periódusban a GPT -nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelték 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-ánál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4–17 éves és enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6–17 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollós, III. fázisú vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-ánál és a kontroll-kezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT -szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett. A legtöbb GPT -szint emelkedés együtt adott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 – 4 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollós, III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT -szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes III. fázisú vizsgálatokban a GPT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál és a kontrollkezelés mellett is a kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumab végzett III. fázisú vizsgálatban két, testtömegre korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták legfeljebb 52 kezelési hétig, testtömegre korrigált indukciós kezelést követően. A vizsgálatok során a betegek 2,6%-ánál (5/192), akik közül 4 egyidejűleg immunszuppresszánszt is kapott a kiinduláskor, a GPT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT -nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál és a kontrollkezelés mellett is a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT -szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése.

Hidradenitis suppuratívában szenvedő betegeknél az adalimumab (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontrollós vizsgálatokban, a 12-16 hetes kontroll periódusban a GPT normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal végzett (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett), legfeljebb 80 hétig tartó kontrollós vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontroll-csoportnál 105,0 nap medián expozíciós idő esetén, a GPT -szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való

emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

Egy gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosában szenvedő betegek körében (N = 93) adalimumabbal végzett, kontrollált III. fázisú vizsgálatban a következő adagolási sémák hatásosságát és biztonságosságát értékelték: a 0. és 1. héten a testtömeghez igazított 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), és a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N = 63), vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebo, a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N = 30), amit minden második héten adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N = 31), vagy hetente adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N = 32) követ. A fenti dózisok mellett a betegek 1,1%-ánál (1/93) az ALAT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

A klinikai vizsgálatokban az emelkedett GPT -vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt, és a kezelés folytatása mellett megszűnt. Az adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint pl. a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitist.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott adalimumab-kezelés esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek dóziskorlátozó toxicitásra utaló jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/ttkg-os dózis többszörös alkalmazása volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa- (TNF- α -) gátlók. ATC kód: L04AB04

Az Amsparity hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását azáltal, hogy megakadályozza a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF-receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC₅₀-értéke 0,1-0,2 nM).

Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis reaktánsok (C-reaktív protein [CRP] és süllyedés [ESR]), illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős mátrix-metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható az adalimumab alkalmazása után. Az adalimumabbal kezelt betegeknek rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai paramétereiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és hidradenitis suppurativában is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg az adalimumab-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknek a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF-alfa csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálata az adalimumabbal kezelt betegeknek a nyálkahártya-gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

Az adalimumabot több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és jól kontrollált vizsgálat során tanulmányozták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közepesen súlyos – súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves betegek voltak, akiknél legalább egy, betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel, és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (metotrexát-intolerancia esetén 10 mg) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a stabilan heti 10-25 mg maradt. A vizsgálat során 20, 40, illetve 80 mg adalimumabot vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind közepesen súlyos – súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, ≥ 18 éves betegek voltak, és esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20, illetve 40 mg adalimumabot kaptak sc. injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III vizsgálatban 619 közepesen súlyosan és súlyosan aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5-25 mg-os metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placeboinjekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg adalimumabot kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg adalimumabot kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget választottak be egy nyílt, kiterjesztett fázisba, melynek során kéthetente 40 mg adalimumab/metotrexát kombinációt kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebben a vizsgálatba 636, közepesen súlyos – súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget vontak be. A vizsgálatban résztvevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott reumaellenes kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezeléseket metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten, 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban 799 felnőtt, közepesen súlyos – súlyos, aktív korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) reumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexáttal kombinációban adott 40 mg adalimumab, a 40 mg adalimumab-monoterápia, illetve a metotrexát-monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve reumatoid arthritisben az ízületi károsodás rosszabbodásának sebessége csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztésű vizsgálatba, amelyben 40 mg adalimumabot alkalmaztak minden második héten, legfeljebb 10 évig.

Az RA I, II és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg az RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24, illetve 26 hét elteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50-es választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló adalimumabbal kezelt betegek százalékos aránya konzisztens volt az RA I, II és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása a 8. táblázatban található.

8. táblázat: ACR válasz placebo-kontrollált arthritis psoriaticában (betegek százaléka)

Válasz	RA I vizsgálat ^{a**}		RA II vizsgálat ^{a**}		RA III vizsgálat ^{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 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52. héten

^b 40 mg adalimumab minden második héten alkalmazva

^c MTX = metotrexát

** p < 0,01, adalimumab versus placebo

Az RA I–IV vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok mindegyike (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról pontszám, rokkantsági index (HAQ) pontszám, CRP (mg/dl) értéke) egyedileg is javulást mutatott 24, illetve 26 hét elteltével a placebo-csoporthoz képest. Az RA III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. Az adalimumabra randomizált, minden második héten 40 mg-mal kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a kéthetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 beteg (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a kéthetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 beteg (79,0%) mutatott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, az adalimumab mellett standard terápiával kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el, mint a placeboval és standard terápiával kezelték ($p < 0,001$).

Az RA I–IV vizsgálatban, az adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20 és 50 választ értek el a placebo-csoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a kezelés megkezdése után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát-kezelésben korábban nem részesült, korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát monoterápia vagy az adalimumab monoterápia az 52. héten, és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 9. táblázat).

9. táblázat: ACR válasz az RA V vizsgálatban (a betegek százaléka)

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

^a a p-érték a metotrexát-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

^b a p-érték az adalimumab-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

^c a p-érték az adalimumab-monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az adalimumabra randomizált, minden második héten 40 mg-mal kezelt 542 beteg közül 170 beteg folytatta a kéthetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 154 beteg (90,6%) mutatott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) ACR 70 választ.

Az 52. héten az adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 (CRP) < 2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó betegek 20,6%-ával és adalimumab-monoterápiában részesült betegek 23,4%-ával. Az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és adalimumab-monoterápia ($p < 0,001$) az alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében, amennyiben a betegeknél korai mérsékelt – súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$). Az eredetileg adalimumab-monoterápiára vagy adalimumab/metotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül, akik beléptek a nyílt kiterjesztett vizsgálatba, 171 beteg fejezte be a 10 éves adalimumab-kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben az adalimumabbal kezelt betegek rheumatoid arthritisé átlagosan 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiai értékeltek, és a változást módosított teljes Sharp-pontértékkel (modified Total Sharp Score, mTSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Adalimumab/metotrexát

kombinációval kezelt betegeknel szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknel (lásd 10. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztéses fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 81-et értékelték radiológiaiilag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, azaz az mTSS-pontértékben bekövetkezett változás 0,5 vagy még alacsonyabb volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 79-et értékelték radiológiaiilag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, azaz az mTSS-pontértékben bekövetkezett változás 0,5 vagy még alacsonyabb volt a kiindulási értékhez képest.

10. táblázat: Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo / MTX ^a	Adalimumab/ MTX 40 mg minden második héten	Placebo/MTX – adalimumab/MTX (95%-os konfidencia-intervallum ^b)	p-érték
Teljes Sharp-pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4–3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9–2,2)	< 0,001
JSN ^d pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3–1,4)	0,002

^a metotrexát

^b 95%-os konfidenciaintervallum a metotrexát és az adalimumab pontszámváltozása közötti különbségre

^c rang-analízis alapján

^d ízületi rés beszűkülése (joint space narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiaiilag is megerősítették, és módosított teljes Sharp-pontértékben fejezték ki (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: Átlagos radiológiai változások az 52. héten az RA V vizsgálatban

	Metotrexát n = 257 (95%-os konfidencia-intervallum)	Adalimumab n = 274 (95%-os konfidencia-intervallum)	Adalimumab / metotrexát n = 268 (95%-os konfidencia-intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp-pontérték	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pontérték	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 pontérték	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

^c a p-érték az adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U-teszt szerint

52, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százalékos aránya (a módosított teljes Sharp-pontérték változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknel (63,8%, illetve 61,2%)

összehasonlítva a metotrexát-monoterápia eredményével (37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és adalimumab-monoterápiával (50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp-pontérték átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát-monoterápiára, adalimumab-monoterápiára, illetve adalimumab/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknél sorrendben 10,8; 9,2 és 3,9 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknél az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt.

Életminőség és fizikai funkció

Az Egészségfelmérő Kérdőív (Health Assessment Questionnaire, HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti, megfelelő és jól kontrollált vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre meghatározott elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált 6 hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexben a placebóval összehasonlítva, és az RA III vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey, SF 36) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg adalimumab dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (Functional assessment of chronic illness therapy, FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag szignifikáns javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónapon) keresztül fenntartható volt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónapig) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát-monoterápiában és az adalimumab-monoterápiában. Ezek a változások a 104. hétig fennmaradtak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

A minden második héten alkalmazott 40 mg adalimumab hatását 393, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő olyan betegen vizsgálták két randomizált, 24 hetes, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3 volt mindegyik csoportban), akik nem adtak megfelelő választ a szokásos kezelésre. 79 beteg (20,1%) kapott egyidejűleg betegséget befolyásoló reumaellenes szert, 37 beteg (9,4%) kapott egyidejűleg glükokortikoid-kezelést. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetente subcutan 40 mg adalimumabot kaptak, további 28 héten keresztül. Azok a betegek, akik nem érték el az ASAS 20 választ ($n = 215$, 54,7%) a 12. vagy a 16. vagy a 20. héten, korai mentesítő terápiaként kéthetente 40 mg adalimumab subcutan kezelést kaptak nyílt formában, és következményesen nem reagálóként dolgozták fel a kettős vak fázis statisztikai elemzése során.

Egy 315 betegen végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (AS I) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek körében, a placebóval kezeltékhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (12. táblázat).

12. táblázat: Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos AS vizsgálatban – I. vizsgálat – Jelek és tünetek csökkenése

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

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,001$, $< 0,01$) az adalimumab és a placebo csoportok közötti valamennyi összehasonlítás tekintetében a 2., 12. és 24. héten

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis (Spondylitis ankylopoetica értékelése)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási index)

Adalimumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak mind a SF-36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis ankylopoetica életminőség kérdőív) alapján a 12. héten, ami 24 héten keresztül fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns eredményt) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (AS II).

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben (nr-axSpA) szenvedő betegeknél értékelték két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban. Az Nr-axSpA I klinikai vizsgálatban aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeket értékelték. Az Nr-axSpA II vizsgálatban a kezelés megszakításának hatását vizsgálták olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeknél, akik remisszióba kerültek a nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés során.

Nr-axSpA I klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA I klinikai vizsgálatban a kéthetente egyszer 40 mg dózisban adagolt adalimumab-kezelés hatását 185 aktív, nr-axSpA-ban szenvedő betegnél vizsgálták egy randomizált, 12 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) alapján értékelve] 6,4 volt az adalimumabbal kezelt és 6,5 a placebót kapó betegeknél), akik nem adtak megfelelő választ legalább 1 NSAID-re vagy nem tolerálták azt, illetve a NSAID adása számukra ellenjavallt volt.

A vizsgálat megkezdésekor 33 beteg (18%) kapott egyidejűleg betegségmódosító reumaellenes szert és 146 beteg (79%) kapott NSAID-kezelést. A kettős vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázis követte, amely során további 144 héten keresztül a betegek kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak subcutan. A 12. heti eredmények alapján az aktív, nr-axSpA-ban szenvedő betegeknél tapasztalt jelek és tünetek

statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek esetében, összehasonlítva a placebót kapó betegekkel (13. táblázat).

13. táblázat: Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos Nr-axSpA I vizsgálatban

Kettős vak 12. heti válasz	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS részleges remisszió	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktív betegség	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sacroiliacalis ízületek ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI gerinc ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = Assessments of SpondyloArthritis International Society (Nemzetközi Spondylitis Ankylopoetica Társaság értékelése)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási index)

^c ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám)

^d átlagos változás a kiinduláshoz képest

^e n = 91 placebo és n = 87 adalimumab

^f Nagy szenzitivitású C-reaktív protein (mg/l)

^g n = 73 placebo és n = 70 adalimumab

^h Spondylitis Ankylopoetica Kanadai Kutatókonzorcium

ⁱ n = 84 placebo és adalimumab

^j n = 82 placebo és n = 85 adalimumab

***, **, * Statisztikailag szignifikáns különbség, rendre $p < 0,001$, $< 0,01$ és $< 0,05$ szinten, az adalimumab és a placebo valamennyi összehasonlítását illetően

A nyílt kiterjesztésű vizsgálatban az adalimumab-terápia mellett a jelek és tünetek javulása a 156. hétig megmaradt.

A gyulladás gátlása

Az adalimumabbal kezelt betegeknél a sacroiliacalis ízületek és a gerinc gyulladásának nagy érzékenységgel C-reaktív proteinnel (hs-CRP) mért és MRI-vel kimutatott jelentős javulása sorrendben a 156. héten át és 104. héten át megmaradt.

Életminőség és fizikai funkció

Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőséget és fizikális funkciót a HAQ-S és az SF-36 kérdőívekkel vizsgálták. Az adalimumab a placebóval összehasonlítva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást mutatott a HAQ-S összesített értékét illetően és az SF-36 Fizikális Komponens Érték [Physical Component Score (PCS)] tekintetében, a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig. Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőség és fizikai funkció javulását a 156 héten át tartó nyílt kiterjesztésű vizsgálat során nézték.

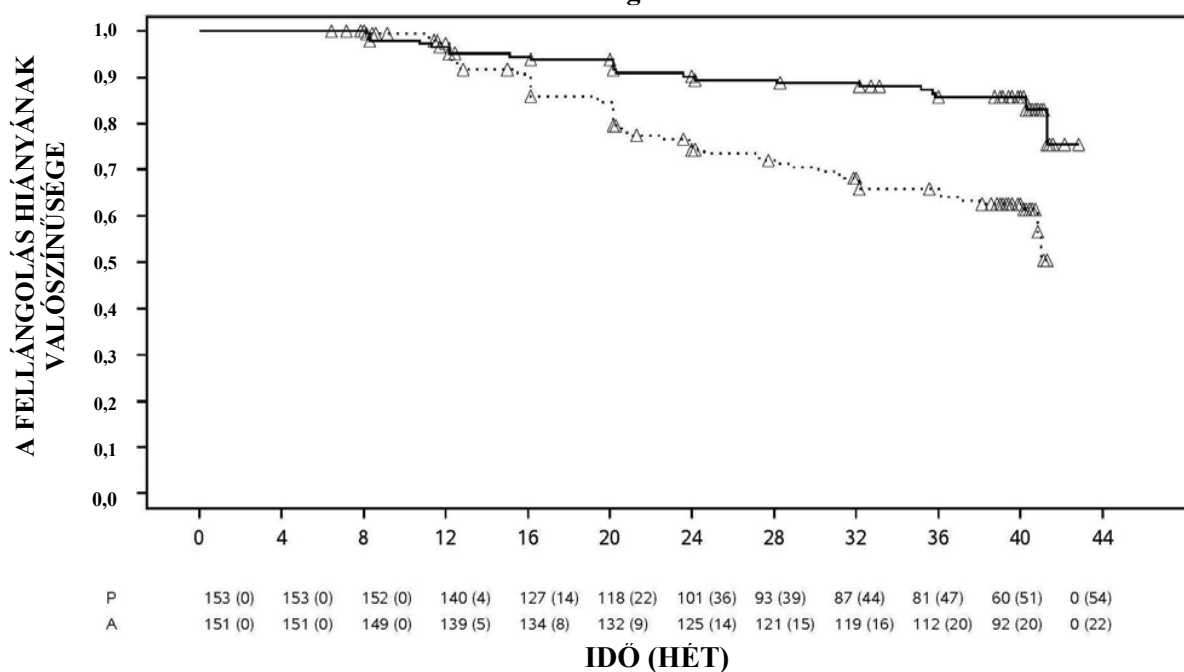
Nr-axSpA II klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA II klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszába (melynek során kéthetente egyszer 40 mg adalimumabot adagoltak 28 héten keresztül), 673, olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő beteget vontak be (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 7,0 volt], akik nem megfelelően reagáltak legalább két NSAID-re, vagy nem tolerálták az NSAID-kezelést, illetve az ellenjavallt volt számukra.

Ezeknél a betegeknél MRI vizsgálat vagy az emelkedett hs-CRP-szint igazolt gyulladását a sacroiliacalis ízületekben vagy a gerincben. Azokat a betegeket, akik tartós remissziót értek el a nyílt elrendezésű szakasz során legalább 12 héten keresztül (N = 305) (ASDAS < 1,3 a 16., 20., 24. és 28. héten), randomizálták folytatódólagos kéthetente adagolt 40 mg adalimumab-kezelésre (N = 152) vagy placebo (N = 153) egy további, 40 hetes, kettős vak, placebokontrollos szakaszban (a vizsgálat teljes időtartama 68 hét volt). Azok a betegek, akiknek betegsége a kettős vak szakaszban fellángolt, minden második héten adott 40 mg adalimumab kiegészítő kezelést kaphattak legalább 12 hétig.

A vizsgálat elsődleges végpontja azoknak a betegeknél az aránya volt, akiknek a vizsgálat 68. hetéig nem lángolt fel a betegségük. A fellángolás definíciója az ASDAS $\geq 2,1$ két egymást követő viziten, négy hét különbséggel. Az adalimumabbal kezelt betegeknél nagyobb arányának nem fordult elő a betegség fellángolása a kettős vak szakasz során, összehasonlítva a placebót kapókkal (70,4% vs. 47,1%, $p < 0,001$) (1. ábra).

1. ábra: A betegség fellángolásáig eltelt időt bemutató Kaplan–Meier-görbék az Nr-axSpA II vizsgálatban



Kezelés

— — Placebo — Adalimumab Δ cenzúrázott

Megjegyzés: P = placebo (Veszélyeztetett betegek száma [fellángolások]); A = Adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma [fellángolások]).

A 68 beteg közül, akiknek a kezelést megszakító csoportban fellángolt a betegsége, 65-nél alkalmaztak 12 hetes kiegészítő adalimumab-kezelést, közülük 37-en (56,9%) újra remisszióba kerültek (ASDAS < 1,3) 12 héttel a nyílt elrendezésű kezelés újrakezdését követően.

A 68. hétre a folyamatos adalimumab-kezelésben részesült betegeknél az aktív nr-axSpA okozta jelekben és tünetekben statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás jelentkezett, mint a vizsgálat kettős vak szakaszában a kezelést megszakító csoportba sorolt betegeknél (14. táblázat).

14. táblázat: Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos Nr-axSpA II vizsgálatban

Kettős vak válasz a 68. héten	Placebo (N = 153)	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a részleges remisszió	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c inaktív betegség	33,3%	57,2%***
A betegség részleges fellángolása ^d	64,1%	40,8%***

^a ASAS = Assessments of SpondyloArthritis International Society (Nemzetközi Spondylitis Ankylopoetica Társaság értékelése)

^b A kiindulás definíció szerint a nyílt elrendezésű szakasz kezdete, amikor a betegeknek aktív betegsége van.

^c ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám)

^d A betegség részleges fellángolása definíció szerint az ASDAS-értéke $\geq 1,3$, de $< 2,1$; 2 egymást követő vizit során.

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség, rendre $p < 0,001$ és $< 0,01$ szinten, az adalimumab és a placebo valamennyi összehasonlítását illetően.

Arthritis psoriatica

A 40 mg adalimumab hatását minden második héten egyszeri adagolás mellett vizsgálták közepesen súlyos – súlyos aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken két placebokontrollos vizsgálatban, a PsA I és PsA II vizsgálatban. A PsA I vizsgálat 24 hét időtartammal folyt, 313 felnőtt, nem-szteroid gyulladáscsökkentőre nem reagáló beteg vett részt benne, akiknek kb. 50%-a metotrexátot kapott. A 12 hétig tartó PsA II vizsgálatban 100 olyan beteget kezeltek, akik nem megfelelő választ adtak a DMARD-kezelésre. A két vizsgálat befejezését követően 383 beteget válogattak be egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba, amelyben kéthetente 40 mg adalimumabot adagoltak.

A betegek kis száma miatt nincs meggyőző bizonyíték az adalimumab hatásosságára spondylitis ankylopoetica-szerű arthritis psoriaticában.

15. táblázat: ACR válasz placebokontrollos arthritis psoriatica vizsgálatban (betegek százalékában)

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

*** $p < 0,001$ minden összehasonlításra az adalimumab és a placebo között

* $p < 0,05$ minden összehasonlításra az adalimumab és a placebo között

N/A nem értelmezhető

A PsA I vizsgálatban az ACR válaszok hasonlóak voltak attól függetlenül, hogy alkalmaztak-e együttesen metotrexátot. Az ACR válaszok a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban 136 hétig is fennmaradtak.

Az arthritis psoriaticában folytatott vizsgálatokban radiológiai változásokat értékelték. A kézfejről, a csuklóról és a lábfejről röntgenfelvételeket készítettek a vizsgálat kezdetekor, majd a kettős vak szakasz 24. hetében, amikor a betegek vagy adalimumabot vagy placebót kaptak, és a 48. héten, amikor minden beteg nyílt elrendezésben adalimumabot kapott. A kiértékeléshez distalis interphalangealis ízületeket magában foglaló módosított teljes Sharp pontértéket (modified Total Sharp Score – mTSS) használtak, amely nem azonos a rheumatoid arthritisben használt teljes Sharp-pontértékkel (TSS).

Az adalimumab a placebohoz képest csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziós sebességét, amint azt a módosított teljes Sharp pontszám placebocsoportban a 24. héten mért $0,8 \pm 2,5$ (átlag $\pm$ szórás) értéke mutatja, az adalimumab-csoport 48. héten mért $0,0 \pm 1,9$ értékével ($p < 0,001$) szemben.

Az adalimumab-kezelésben részesült, a kiindulási időszaktól a 48. hétig radiológiai progressziót nem mutató betegek ($n = 102$) 84%-a a 144. hétig továbbra sem mutatott radiológiai progressziót. Az adalimumabbal kezelt betegek fizikális funkciója a placebohoz képest az egészségfelmérő kérdőív (HAQ) és a Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey – SF-36) skála alapján a 24. héten statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. A jobb fizikális funkció a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálat során is fennmaradt egészen a 136. hétig.

Psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , illetve ≥ 10 PASI [Psoriasis Area and Severity Index, psoriasisos területi és súlyossági index]), akik szisztémás kezelésre vagy fototerápiára alkalmasak voltak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos – súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre alkalmasak voltak.

A Psoriasis I (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú adalimumabot kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. 16 hetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI pontszám-javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33. héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újra randomizálták, és további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték átlagosan 18,9 volt, míg a kiindulási PGA (Physician's Global Assessment) pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a metotrexáttal és a placeboéval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót vagy egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát dózist kaptak, és ezt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dózisig emelték, vagy egy 80 mg-os adalimumab kezdő dózisban részesültek, amit 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs az adalimumabot és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és $\geq$ PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA pontszám az „enyhétől” ($< 1\%$) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes II. fázisú és III. fázisú psoriasis vizsgálatban résztvevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba való beválogatásra, amelyben az adalimumabot legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 16. és 17. táblázat).

16. táblázat: Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat hatásossági eredményei a 16. héten

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a a PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra

^b p < 0,001, adalimumab vs. placebo

17. táblázat: Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat hatásossági eredményei a 16. héten

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten 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: tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo

^b p < 0,001 adalimumab vs. metotrexát

^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo

^d p < 0,05 adalimumab vs. metotrexát

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő kontroll elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest < PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akiknél a placebóra randomizálást követően elvesztették a megfelelő kontrollt, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba, a 12 hetes újbóli kezelést követően a betegek 38%-ánál (25/66) és 24 hetes kezelést követően 55%-ánál (36/66) alakult ki ismét a PASI 75 válasz.

Összesen 233 beteg – akik a 16. és a 33. héten PASI 75 válaszadók voltak – részesült folyamatos adalimumab-kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta az adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban. A PASI 75 terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 74,7%, a tiszta vagy minimális PGA pedig 59,0% volt a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben választ nem adónak tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dóziseszkalációra került sor, ezeknél a betegeknél a PASI 75 terápiás válaszarány 69,6% és a tiszta vagy minimális PGA 55,7% volt a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil választ adó személy vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tüneteinek visszatéréséig, a relapszusig („közepes” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) kb. 5 hónapos

medián időtartam telt el. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egyenél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tisztá” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapszusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknek, akiknek volt relapszusuk és 88,8% [95/107] olyan betegeknek, akiknek nem volt relapszusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint az abbahagyás előtt.

A placebohoz (I. és II. vizsgálat) és a metotrexáthoz (II. vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén szignifikáns volt a placebohoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI válasz miatt, 26,4% (92/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve 37,8% (132/349 beteg) a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálatban (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a placebóval hasonlították össze 72 betegnél, akik a középestől a súlyosig terjedő krónikus plakkos psoriasisban szenvedtek kézfej és/vagy lábfej érintettséggel. A betegek kezdő adagja 80 mg volt, melyet 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag adalimumab vagy placebo követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tisztá” vagy „majdnem tiszta” PGA pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) ($p = 0,014$).

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217, közepesen súlyos – súlyos köröm psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebo-kezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés követett további 26 héten át. A köröm psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm psoriasis súlyossági indexet (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), a köröm psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) és a köröm psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 18. táblázat). Az adalimumab köröm psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérzettség mellett (testfelület-érzettség: $\geq 10\%$ – a betegek 60%-a; és $< 10\%$ és $\geq 5\%$ – a betegek 40%-a) igazolták.

18. táblázat: Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredményei a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét Placebo-kontrollos		26. hét Placebo-kontrollos		52. hét Nyílt elrendezésű
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 109	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tisztá/minimális és ≥ 2-fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo

Az adalimumabbal kezelt betegeknél a DLQI statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebohoz képest.

Hidradenitis suppurativa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos – súlyos aktivitású hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatokban, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS I és HS II vizsgálat betegeinek legalább 3 tályoggal vagy gyulladásos csomóval járó Hurley II. vagy Hurley III. stádiumú betegségük volt.

A HS I vizsgálat (PIONEER I) 307 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az „A” periódusban a betegek placebót vagy 160 mg telítő dózisé adalimumabot kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4–11. hétig. A vizsgálat alatt nem volt megengedett antibiotikum együttes alkalmazása. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az „A” periódusban adalimumabot kaptak, a „B” periódusban ismét randomizálták a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten vagy placebo a 12–35. hétig). Az „A” periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegek a „B” periódusban 40 mg adalimumabot kaptak minden héten.

A HS II (PIONEER II) vizsgálat 326 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az „A” periódusban a betegek placebót vagy 160 mg telítő dózisé adalimumabot kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4–11. hétig. A betegek 19,3%-a folytatta a kiindulási *per os* antibiotikum-terápiát a vizsgálat alatt. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az „A” periódusban adalimumabot kaptak, a „B” periódusban ismét randomizálták a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten vagy placebo a 12–35. hétig). Az „A” periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegeknek a „B” periódusban is placebót adtak.

A HS I és HS II vizsgálatban résztvevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, kiterjesztett vizsgálatba bekerülni, amelyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Az átlagos expozíció a teljes, adalimumabbal kezelt populációban 762 nap volt. A 3 vizsgálat alatt a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használtak naponta.

Klinikai válasz

A gyulladásos léziók csökkenését és a tályogok és váladékozó fistulák romlásának megelőzését a Hidradenitis suppurativa klinikai válasszal értékelték (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; az összes tályog és gyulladásos csomó számának legalább 50%-os csökkenése a tályogok és váladékozó fistulák számának növekedése nélkül, a vizsgálat megkezdéséhez képest). A HS-sel összefüggő bőrfájdalom csökkenését egy numerikus skála segítségével értékelték azoknál a betegeknél, akik egy 11 pontos skálán 3 vagy magasabb kiindulási pontszámmal léptek be a vizsgálatba.

A 12. héten jelentősen nagyobb volt az aránya azoknak az adalimumabbal kezelt betegeknek a placebót kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS II vizsgálatban résztvevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztalták a HS-sel összefüggő bőrfájdalom klinikailag jelentős csökkenését (lásd 19. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

19. táblázat: Hatásossági eredmények a 12. héten, HS I és II vizsgálat

	HS I vizsgálat		HS II vizsgálat	
	Placebo	Adalimumab 40 mg hetente	Placebo	Adalimumab 40 mg hetente
Hidradenitis suppurativa klinikai válasz (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30%-os bőrfájdalom csökkenés ^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 versus placebo

^a az összes randomizált betegnél

^b azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke ≥ 3 a 0-10-ig terjedő Numerikus Skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan súlyos bőrfájdalom, amit csak el lehet képzelni.

A minden héten 40 mg adalimumab adagolásán alapuló kezelés jelentősen lecsökkentette a tályogok és váladékozó fistulák romlásának kockázatát. A HS I és HS II vizsgálat első 12 hetében megközelítőleg kétszer annyi, a placebo-csoportba tartozó betegnél tapasztaltak romló tályogokat (23,0% vs. 11,4%,) és váladékozó fistulákat (30,0% vs. 13,9%), mint az adalimumab-csoport betegeinél.

A bőrspecifikus egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkező számottevő javulást mutattak ki a placebóhoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez viszonyítva a bőrgyógyászati életminőségi indexben (Dermatology Life Quality Index, DLQI; HS I és HS II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a kezelési elégedettségi kérdőív – gyógyszerelés része (Treatment Satisfaction Questionnaire -medication, TSQM; HS I és HS II vizsgálat) által és a fizikai egészségben az SF-36 fizikai komponens összefoglaló pontszámmal (HS I vizsgálat) mérve.

Azoknál a betegeknél akik a 12. héten legalább részlegesen reagáltak a heti 40 mg adalimumabra, a 36. hétre a HiSCR arány magasabb volt azoknál, akik hetente folytatták az adalimumab alkalmazását, mint azoknál, akiknél az adagolás gyakorisága kéthetenkéntire csökkent, illetve akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 20. táblázat).

20. táblázat: A HiSCR-t^b elérő betegek aránya^a a 24. és 36. héten a heti Adalimumab-adagolás megváltoztatása után a 12. héten

	Placebo (kezelés megszakítva) N = 73	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 70	Adalimumab 40 mg hetente N = 70
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a olyan betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a 12. hét kezelés után.

^b azok a betegek, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének a protokollban meghatározott kritériumok szerint, leállították a kezelést, és nem reagálóknak számítottak.

Azoknál a betegeknél, akik legalább részlegesen reagáltak a 12. héten, és akik folyamatos heti adalimumab-terápiát kaptak, a HiSCR arány a 48. héten 68,3%, a 96. héten pedig 65,1% volt. A heti 40 mg adalimumabbal történő hosszabb távú kezelés során a 96. hétig nem azonosítottak új biztonságossági eseményt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a 12. héten leállították az adalimumab-kezelést a HS I és HS II vizsgálatban, a HiSCR arány 12 héttel a 40 mg adalimumab heti adagolásának újbóli bevezetése után visszatért hasonló szintre, mint amit a leállítás előtt megfigyeltek (56,0 %).

Crohn-betegség

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát több mint 1500, közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] $\geq 220 - \leq 450$) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok együttes alkalmazását állandó dózisban engedélyezték. E szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat, a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelt. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg adalimumabbal, vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezeltek. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelt. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be a minden második héten 40 mg-os dózissal, a hetente 40 mg-os dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 21. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

21. táblázat: Klinikai remisszió és válaszreakció-indukció (betegek százalékában)

	CD I vizsgálat: Infliximabbal nem kezelt betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	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. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték az adalimumab- *versus* placebokezelés során regisztrált arányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós rátát figyeltek meg, és a 160/80 mg dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás, és ők kerültek be az elsődleges elemzésbe. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 22. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek aránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a korábbi TNF-antagonista expozíciótól.

Az 56. hétre a placebohoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

22. táblázat: A klinikai remisszió és válasz fenntartása (betegek százalékában)

	Placebo	40 mg adalimumab minden második héten	40 mg adalimumab hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált arányok páronkénti összehasonlítása

** p < 0,02 adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált arányok páronkénti összehasonlítása

^a Azok közül a betegek közül, akik a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroidot kaptak.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab-kezelésben részesülők 43%-ánál, míg a placebokezelésben részesülők 30%-ánál jelentkezett terápiás hatás a 12. hétre. Ezek az eredmények amellet szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók aránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fenn a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fenn a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket véletlenszerűen az adalimumab 80/40 mg, illetve 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebo-csoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Colitis ulcerosa

Az adalimumab többszörös adagjának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közepesen súlyos - súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél (Mayo pontszám 6-12, endoszkópos alpontszám 2-3) randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban.

Az UC I vizsgálatban 390, korábban TNF-antagonista kezelésben nem részesült beteget randomizáltak három csoportba: az egyik csoport a 0. és 2. héten placebót kapott, a másik csoport a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg adalimumabot, míg a harmadik csoport a 0. héten 80 mg, a 2. héten pedig 40 mg adalimumabot kapott. A 2. hét után a betegek mindkét adalimumab-karon 40 mg-ot kaptak minden második héten. A klinikai remissziót (meghatározás szerint a Mayo pontszám ≤ 2 és egyik alpontszám sem > 1) a 8. héten értékelték.

Az UC II vizsgálatban 248 beteg kapott 160 mg adalimumabot a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten, majd ezt követően 40 mg-ot minden második héten, míg 246 betegnek placebót adtak. A klinikai eredményeket a 8. héten a remisszió indukciójára vonatkozóan, az 52. héten a remisszió fenntartására vonatkozóan értékelték.

A 160/80 mg indukciós adalimumab-kezelésben részesülő betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékban mutattak klinikai remissziót a 8. héten a placebóhoz képest az UC I vizsgálatban (sorrendben 18%, illetve 9%, $p = 0,031$) és az UC II vizsgálatban (sorrendben 17%, illetve 9%, $p = 0,019$). Az UC II vizsgálatban azok közül az adalimumabbal kezelt betegek közül, akik a 8. héten remisszióban voltak, az 52. héten 21/41 (51%) volt remisszióban.

Az UC II vizsgálatban résztvevő teljes betegpopuláció eredményeit a 23. táblázat mutatja.

23. táblázat: Az UC II vizsgálatban a klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya-gyógyulás aránya (betegek százalékában)

	Placebo	Adalimumab 40 mg minden második héten
52. hét	N = 246	N = 248
Klinikai válasz	18%	30%*
Klinikai remisszió	9%	17%*
Nyálkahártya-gyógyulás	15%	25%*
Szteroid-mentes remisszió ≥ 90 napig ^a	6%	13%*
8. és 52. hét	(N = 140)	(N = 150)
Fenntartott válasz	12%	24%**
Fenntartott remisszió	4%	8%*
Fenntartott nyálkahártya-gyógyulás	11%	19%*

Klinikai remisszió: Mayo pontszám ≤ 2 és nincs > 1 alpontszám;

Klinikai válasz: a Mayo pontszám kiindulási értékéhez viszonyított ≥ 3 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése, és a rectalis vérzés alpontszámának [rectal bleeding subscore; RBS] ≥ 1 csökkenése vagy az abszolút RBS-érték 0 vagy 1;

* $p < 0,05$, az adalimumabbal versus a placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,001$ adalimumabbal versus placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a Azok közül a betegek közül, akik a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroidot kaptak.

Azok közül a betegek közül, akiknél kialakult a válasz a 8. hétig, az 52. hétig 47%-nál állt fenn a válasz, 29% remisszióban volt, 41%-nál tapasztaltak nyálkahártya-gyógyulást, és 20% volt ≥ 90 napja szteroidmentes remisszióban.

Az UC II vizsgálatban részt vevő betegek kb. 40%-ánál a korábbi TNF-elleni kezelés (infliximab) eredménytelen volt. Ezen betegeknél az adalimumab-kezelés kevésbé volt hatásos, mint a korábban TNF-elleni kezelésben nem részesült betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi TNF-elleni kezelés eredménytelen volt, az 52. hétre a placebót kapók 3%-a, az adalimumab-kezelésben részesülők 10%-a ért el remissziót.

Az UC I és UC II vizsgálatban részt vevő betegeknek lehetőségük volt átlépni egy nyílt, hosszú távú, kiterjesztett vizsgálatba (UC III). 3 év adalimumab-kezelést követően a betegek 75%-a (301/402) maradt klinikai remisszióban a részleges Mayo pontszám alapján.

Hospitalizációs arányok

Az UC I és UC II vizsgálatok 52 hete alatt alacsonyabb hospitalizációs arányokat (bármely okból bekövetkező hospitalizációt és az UC-vel összefüggő hospitalizációt) figyeltek meg az adalimumab-kezelésben részesülő karon, mint a placebo-karon. Az adalimumab-kezelési csoportban a bármely okból bekövetkező hospitalizáció értéke 0,18/betegév volt, ezzel szemben a placebo-csoportban 0,26/betegév volt. Az UC-vel összefüggő hospitalizáció 0,12/betegév volt az adalimumab kezelési csoportban, és 0,22/betegév volt placebocsoportban.

Életminőség

Az UC II vizsgálatban az adalimumab-kezelés a Gyulladásos bélbetegség kérdőív (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) pontszám javulását eredményezte.

Uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknél (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárására kerültek), két randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót kaptak, vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg követett. Egy nem biológiai immunszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid-kezelés (napi 10-60 mg prednizon *per os*) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékelték. Minden beteg 2 hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétre a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő olyan beteget értékelték, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon *per os*) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dóziscsökkentésen estek át, ami a 19. hétre a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelensége definíció szerint egy többkomponensű kimenetel, mely az alábbi

komponensekből tevődött össze: gyulladásos chorioretinalis és/vagy gyulladásos retinalis vascularis léziók, elülső csarnoki sejtszint, üvegtesti homály mértéke és a legjobb korrigált látásélesség.

Azok a betegek, akik befejezték az UV I és UV II vizsgálatot, alkalmasak voltak egy nem kontrollós, hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba való bevonásra, melynek az eredetileg tervezett időtartama 78 hét volt. A betegeknek engedélyezték a vizsgálati készítmény szedését a 78. hét után is mindaddig, ameddig hozzáfértek az adalimumabhoz.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknek, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 24. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 2. ábra).

24. táblázat: A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés Kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt idő középértéke (hónap)	HR ^a	HR ^a 95%- os CI- értéke	p-érték ^b
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36– 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB ^c	0,57	0,39– 0,84	0,004

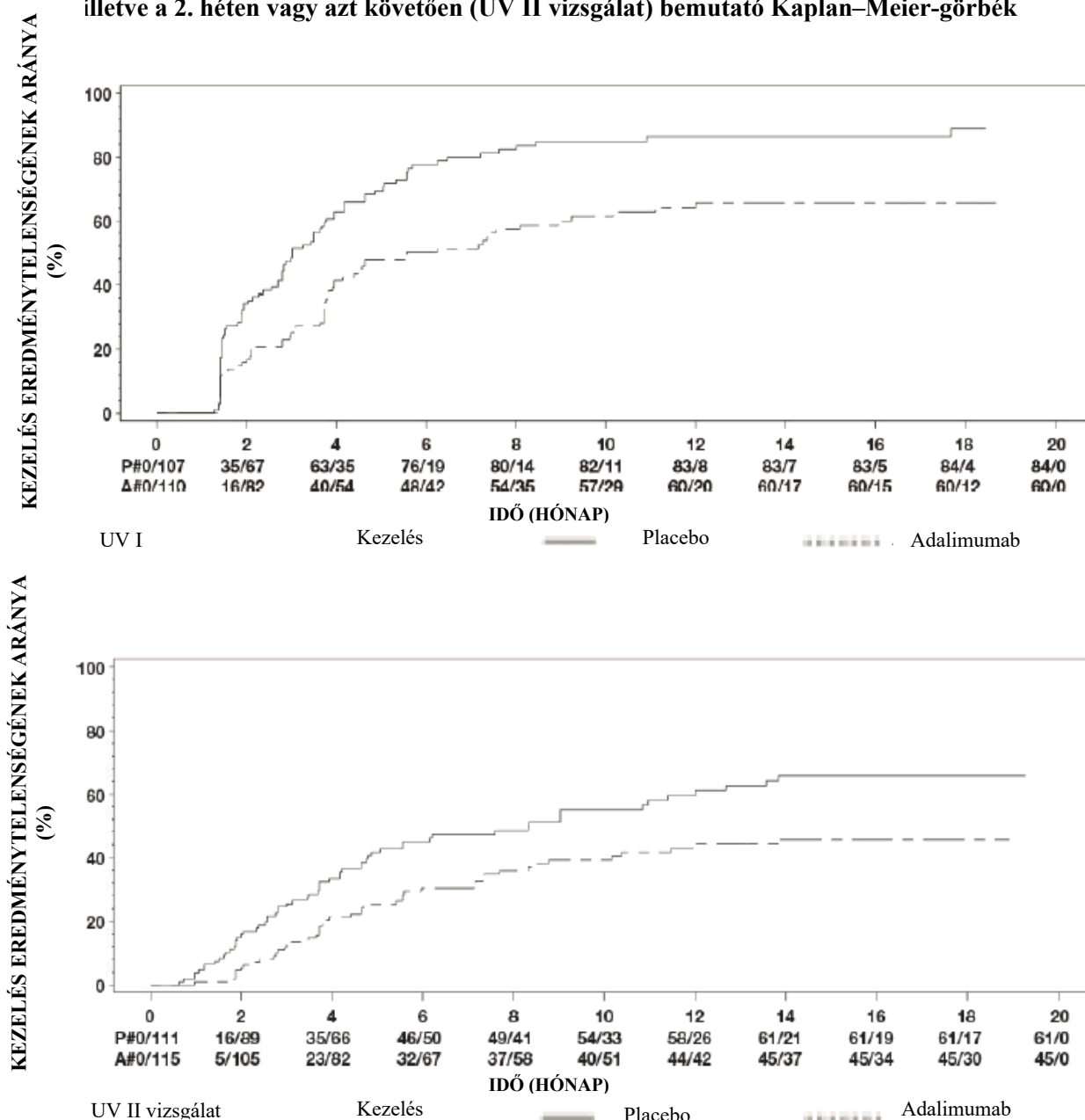
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat), illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzúrázták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

^a az adalimumab placebóval szembeni relatív hazard értéke arányos hazard regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve.

^b lograng-próbából meghatározott 2-oldalas p-érték.

^c NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

2. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat), illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan–Meier-görbék



Megjegyzés: P# = placebo (esemény száma/veszélyeztetett betegek száma); A# = adalimumab (esemény száma/veszélyeztetett betegek száma)

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebohoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem kontrollós, hosszú távú kiterjesztésében részt vevő 424 beteg közül 60 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például eltérések vagy a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi jelentkeztek náluk, szürkehályog műtét vagy vitrectomia következtében) és került kizárára a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 364, vizsgálatban maradó beteg közül 269 értékelésre alkalmas beteg (74%) érte el a 78 hetet a nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 216 beteg (80,3%) volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladásos elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejtszint $\leq 0,5+$, üvegtesti homály mértéke $\leq 0,5+$), napi folyamatos $\leq 7,5$ mg szteroid dózis mellett, és 178 beteg (66,2%) szteroid-kezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (< 5 értéknyi romlás) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten. A 78. hét utáni adatok általában ezt az eredményt tükrözték, habár ez

időszak után csökkent a bevont betegek száma. Összességében a vizsgálatot abbahagyó betegek 18%-a mellékhatások, 8%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőíve) felhasználásával mérték fel. Az adalimumab számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott az általános látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és az általános látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt az adalimumab a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Immunogenitás

Az adalimumab-kezelés alatt adalimumab elleni antitestek képződhetnek. Adalimumab elleni antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatásosságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát két vizsgálatban (pJIA I és II) értékelték aktív polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekeknél, akiknél a JIA kezdeti formája eltért (leggyakrabban rheumatoid faktor pozitív vagy negatív polyarthritis és extendált oligoarthritis fordult elő).

pJIA I

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték 171 (4–17 éves) polyarticularis JIA-ban szenvedő gyermeknél. A nyílt elrendezésű bevezető fázisban (open-label lead in phase, OL LI) a betegeket két csoportba sorolták: MTX (metotrexát)-kezelést kapó, illetve MTX-tal nem kezelt csoportba különítették el. A nem-MTX csoportba azok a betegek tartoztak, akik korábban még nem részesültek MTX-kezelésben (naive), vagy a vizsgálati készítmény alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és/vagy prednizont ($\leq 0,2$ mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap). Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m², legfeljebb 40 mg adalimumabot kapott kéthetente, 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózist a 25. táblázat mutatja.

25. táblázat: A betegek megoszlása az életkor szerint és az OL LI szakaszban kapott adalimumab-dózis

Korcsoport	A betegek száma a kiindulási időpontban n (%)	A legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózis
4 – 7 év	31 (18,1)	10, 20, ill. 25 mg
8 – 12 év	71 (41,5)	20, 25, ill. 40 mg
13 – 17 év	69 (40,4)	25, 40, ill. 40 mg

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten 24 mg/m², de legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak további 32 héten át, vagy a betegség fellángolásáig. A betegség fellángolásának kritériumait a következőképpen határozták meg: a 6 Pediátriai ACR-alapkritérium közül 3 vagy több esetben legalább 30%-os romlás a kiindulási állapothoz képest, legalább 2 vagy több aktív ízület megléte, és a 6 kritérium közül legfeljebb 1-ben észlelhető 30%-nál nagyobb mértékű javulás. A 32. hét után vagy a betegség fellángolása esetén a betegek alkalmasak voltak arra, hogy beválasszák őket a nyílt kiterjesztéses fázisba.

26. táblázat: Pediátriai ACR 30 válasz a JIA-vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		MTX-tal nem kezelt	
Szakasz				
OL-LI, 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági végpontok				
Kettős vak, 32 hét	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32 hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt medián időtartam	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

^a A 48. heti Pediátriai ACR 30/50/70 válaszok szignifikánsan magasabbak, mint a placebóval kezelt betegeknél kapott értékek

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Azok közül, akiknél terápiás válasz alakult ki a 16. héten (n = 144), a Pediátriai ACR 30/50/70/90 válaszok a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 6 éven át fennmaradtak azoknál, akik adalimumabot kaptak a vizsgálat teljes ideje alatt. Összesen 19 beteget kezeltek 6 évig vagy ennél hosszabb ideig, közülük 11-en tartoztak a 4–12 évesek, míg 8-an a 13–17 évesek kiindulási korcsoportjába.

Az adalimumab és MTX kombinációjával kezeltéknél az összesített terápiás válaszok általában jobbak voltak és kevesebb betegnél alakultak ki antitestek, mint azoknál, akik az adalimumabot önmagában kapták. Ezeket az eredményeket figyelembe véve az adalimumab alkalmazása MTX-kombinációban, illetve monoterápiaként olyan betegeknél ajánlott, akiknél az MTX alkalmazása nem megfelelő (lásd 4.2 pont).

pJIA II

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyet 32 olyan gyermek bevonásával végeztek (életkoruk 2 – < 4 év vagy 4 év és a feletti, testtömegük < 15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos, aktív pJIA-ban szenvedtek. A betegek 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 20 mg egyszeri adag adalimumabot kaptak sc. injekció formájában legalább 24 hétig. A vizsgálat alatt a legtöbb betegnél alkalmaztak kísérő MTX-ot, néhány betegnél pedig kortikoszteroidok vagy nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) alkalmazásáról számoltak be.

A Pediátriai ACR 30 válasz a 12. héten 93,5% volt, a 24. héten pedig 90,0% volt a megfigyelt adatok elemzése alapján. A Pediátriai ACR 50/70/90 választ elérő betegek aránya a 12. héten 90,3%/61,3%/38,7%, a 24. héten 83,3%/73,3%/36,7% volt. Azok közül, akiknél terápiás válasz (Pediátriai ACR 30) alakult ki a 24. héten (n = 27 a 30 betegből), a Pediátriai ACR 30 válasz a nyílt

kiterjesztés szakaszban akár 60 hétig fennmaradt azoknál, akik adalimumabot kaptak ebben az időszakban. Összesen 20 beteget kezeltek 60 hétig vagy ennél hosszabb ideig.

Enthesitis-asszociált arthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyet 46 olyan gyermekkorú beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6–17 év), akik közepesen súlyos enthesitis-asszociált arthritisben szenvedtek. A betegek vagy 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak 12 hétig. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg subcutan adalimumabot kaptak további 192 hétig. Az elsődleges végpont a kiindulási értékek és a 12. heti értékek közötti százalékos változás volt az aktív arthritises ízületek számában (ahol a duzzanatot nem az ízületi deformitás okozza vagy olyan ízület, amelynek mozgása korlátozott és fájdalmas és/vagy duzzadt). Az elsődleges végpont teljesült, az adalimumab-csoportban az átlagos százalékos változás (csökkenés) –62,6% (medián százalékos változás –88,9%) volt, a placebo-csoportban pedig –11,6% (medián százalékos változás –50,0%) volt. Az aktív arthritises ízületek számának javulása az adalimumab-csoportban a 31 betegből a vizsgálatban maradó 26-nál (84%) megmaradt a nyílt szakaszban a 156. hétig. Bár statisztikailag nem szignifikáns, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok tekintetében is, pl. az enthesitis által érintett részek számában, az érzékeny ízületek számában, a duzzadt ízületek számában, a pediátriai ACR 50 válaszbán és a pediátriai ACR 70 válaszbán.

Gyermeckori plakkos psoriasis

Az adalimumab hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontroll vizsgálatban értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermek (az orvos által végzett globális értékelés [Physician's Global Assessment, PGA] szerint ≥ 4 , vagy $> 20\%$ -os testfelületi érintettség, vagy $> 10\%$ -os testfelületi érintettség nagyon vastag elváltozásokkal, vagy psoriasisos terület és súlyossági index [Psoriasis Area and Severity Index, PASI] ≥ 20 , vagy PASI ≥ 10 klinikailag jelentős arc-, genitális vagy kézfej/lábfej-érintettséggel) bevonásával végeztek, akiknél a helyi kezelés és fényterápia vagy a fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg), 0,4 mg/ttkg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak kéthetente vagy 0,1-0,4 mg/ttkg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több, 0,8 mg/ttkg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a kéthetente 0,4 mg/ttkg adalimumabbal vagy metotrexáttal kezelt betegek.

27. táblázat: Gyermeckori plakkos psoriasis hatásossági eredmények a 16. héten

	MTX^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/ttkg kéthetente N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tiszta/minimális ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotrexát

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/ttkg vs. MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/ttkg vs. MTX

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és a PGA szerinti tiszta vagy minimális értéket, felfüggesztették a kezelést legfeljebb 36 hétre, és az állapotuk romlását monitorozták (azaz a PGA-érték rosszabbodását legalább 2 értékkel). Majd további 16 héten át a betegeket kéthetente 0,8 mg/ttkg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszerőértékek hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak vizsgálathoz: 78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz (19 betegből 15) és 52,6%-nál alakult ki PGA szerinti tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában, a PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális érték legfeljebb további 52 hétig fennmaradt új biztonsági esemény nélkül.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Az adalimumabbal nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy a betegség lefolyása, a kóréletten és a gyógyszer hatása lényegében megegyezik a felnőtteknél észlelttel az azonos expozíciós szinteken. A serdülőkori HS-ben ajánlott adalimumab adag biztonságosságának alapja az adalimumab keresztindikációs biztonságossági profilja mind a felnőtt, mind a gyermekgyógyászati betegeknél, azonos vagy gyakoribb adagolás mellett (lásd 5.2 pont).

Gyermekekori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó adalimumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózisokkal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6–17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekekori Crohn-betegség Aktivitási Index)-pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknél, valamint 80 mg és 40 mg a 40 kg alatti testtömegű betegeknél.

A 4. héten a betegeket az aktuális testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (28. táblázat).

28. táblázat: Fenntartó kezelési séma

A beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg kéthetente	20 mg kéthetente
≥ 40 kg	20 mg kéthetente	40 mg kéthetente

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI-pontszám ≤ 10.

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI-pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 29. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 30. táblázat tartalmazza.

29. táblázat: Gyermekekori CD vizsgálat – PCDAI klinikai remisszió és válasz

	Standard dózis 40/20 mg kéthetente N = 93	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente N = 95	p-érték*
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038

* p-érték a Standard dózis *versus* az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

30. táblázat: Gyermekkori CD vizsgálat – kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula-remisszió

	Standard dózis 40/20 mg kéthetente	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente	p-érték¹
Kortikoszteroidok felfüggesztése	N = 33	N = 38	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok felfüggesztése²	N = 60	N = 57	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula-remisszió³	N = 15	N = 21	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-érték Standard dózis *versus* az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

² Az immunsuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait.

³ Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.

Mindkét kezelési csoportban a testtömegindex és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is megfigyelték.

A gyermekkori CD vizsgálatból 100 beteg (n = 100) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő 50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és serdülőknél, akik nem adtak megfelelő terápiás választ a hagyományos terápiára vagy intolerancia lépett fel azokkal szemben. A vizsgálatban részt vevő betegek körülbelül 16%-ánál sikertelen volt a korábbi anti-TNF-kezelés. Azok a betegek, akik a bevonáskor kortikoszteroidot kaptak, a 4. hét után fokozatosan csökkenthették a kortikoszteroid-kezelést.

A vizsgálat indukciós periódusában 77 beteget randomizáltak kettős vak adalimumab-kezelésre 3:2 arányban a következő kezelési karokra: indukciós dózisként a 0. és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg) és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) adagot; vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebót és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) dózist kaptak. Mindkét csoport 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) dózist kapott a 4. és a 6. héten. A vizsgálati elrendezés módosítását követően az indukciós periódusba bevont további 16 beteg nyílt elrendezésben kapta az adalimumab-kezelést: a 0. héten és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) indukciós dózissal kezdve.

A 8. héten 62, a részleges Mayo-pontszám (PMS) szerint klinikai választ mutató (a kiinduláshoz képest a PMS ≥ 2 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése) beteget randomizáltak egyenlő arányban kettős vak adalimumab fenntartó kezelésre: hetente adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózissal, vagy minden második héten adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózissal. A vizsgálati elrendezés módosítását megelőzően további 12, PMS szerint klinikai választ mutató beteget placebóra randomizáltak, de őket nem vették be a hatásosságot megerősítő elemzésbe.

A betegség fellángolását a PMS legalább 3 pontos (a 8. héten 0–2-es PMS pontszámú betegeknél), legalább 2 pontos (a 8. héten 3–4-es PMS pontszámú betegeknél) vagy legalább 1 pontos (a 8. héten 5–6-os pontszámú betegeknél) növekedésével határozták meg.

Azokat a betegeket, akiknél a 12. héten vagy azt követően teljesült a betegség fellángolásának kritériuma, 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) ismételt indukciós dózissal vagy 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózissal randomizálták, majd a továbbiakban őket a számukra meghatározott fenntartó adagolási sémával kezelték.

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió ($PMS \leq 2$, és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) a 8. héten, és az FMS szerinti (Full Mayo Score) (meghatározva: Mayo-pontszám ≤ 2 , és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) klinikai remisszió az 52. héten azoknál a betegeknél, akik a 8. héten PMS szerinti klinikai választ értek el.

A PMS szerinti klinikai remisszió arányát a 8. héten az adalimumab kettős vak indukciós csoport mindegyikében lévő betegeknél a 31. táblázat mutatja be.

31. táblázat: A PMS szerint klinikai remisszió 8 hét alatt

	Adalimumab^a Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N = 30	Adalimumab^{b,c} Legfeljebb 160 mg a 0. héten és az 1. héten N = 47
Klinikai remisszió	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten

^b Adalimumab 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten

^c Nem tartalmazza a nyílt elrendezésű adalimumab indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten

1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten

2. megjegyzés: A 8. héten hiányzó értékek esetén úgy tekintették, hogy a betegek nem teljesítették a végpontot

Az 52. héten értékelték az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai választ (a Mayo Score ≥ 3 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest) a 8. héten választ mutatóknál, a nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás alpontszám ≤ 1) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten remisszióban lévő betegeknél, valamint az FMS szerinti kortikoszteroidmentes remisszióban lévők arányát a 8. héten választ mutatóknál azoknak a betegeknek körében, akik kettős vak elrendezésben kéthetente legfeljebb 40 mg/hét (0,6 mg/ttkg) és hetente legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózis adalimumabot kaptak (32. táblázat).

32. táblázat: Hatásossági eredmények az 52. héten

	Adalimumab^a Legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31	Adalimumab^b Legfeljebb 40 mg hetente N = 31
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinikai válasz a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)

	Adalimumab^a Legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31	Adalimumab^b Legfeljebb 40 mg hetente N = 31
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint remisszióban lévőknél	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

^a Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente

^b Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente

^c Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó betegeknek

Megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre randomizáltak, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették

A további feltáró hatásossági végpontok között szerepelt a klinikai válasz a gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa aktivitási indexe (PUCAI) (a PUCAI $\geq$ 20 pontos csökkenése a kiindulási értékhez viszonyítva) és a klinikai remisszió a PUCAI periódusonként (PUCAI < 10 pontos csökkenéseként definiálva) a 8. és az 52. héten (33. táblázat).

33. táblázat: Feltáró végpontok eredményei PUCAI szerint

	8. hét	
	Adalimumab^a Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N = 30	Adalimumab^{b,c} Legfeljebb 160 mg a 0. héten és az 1. héten N = 47
Klinikai remisszió PUCAI szerint	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinikai válasz PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Adalimumab^d Legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31	Adalimumab^e Legfeljebb 40 mg hetente N = 31
Klinikai remisszió PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinikai válasz PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^b Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^c Nem tartalmazza az adalimumab nyílt indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^d Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente

^e Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente

1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten

2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat

3. megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket randomizáltak ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették

A fenntartó periódus alatt ismételt indukciós kezelést kapott, adalimumabbal kezelt betegek közül 2/6 (33%) ért el klinikai választ FMS szerint az 52. héten.

Életminőség

A kiindulási értékhez képest klinikailag jelentős javulást figyeltek meg az IMPACT III és a WPAI (gondozói munka produktivitás és aktivitásromlás) pontszámokban az adalimumabbal kezelt csoportoknál.

Az adalimumabbal kezelt csoportoknál a növekedési sebesség klinikailag jelentős mértékű növekedését (javulását) figyelték meg a kiindulási értékhez képest és a testtömeg-index klinikailag jelentős növekedését (javulását) a kiindulási értékhez képest azoknál az alanyoknál, akik a nagy, hetente adott legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózist kapták.

Gyermekekori uveitis

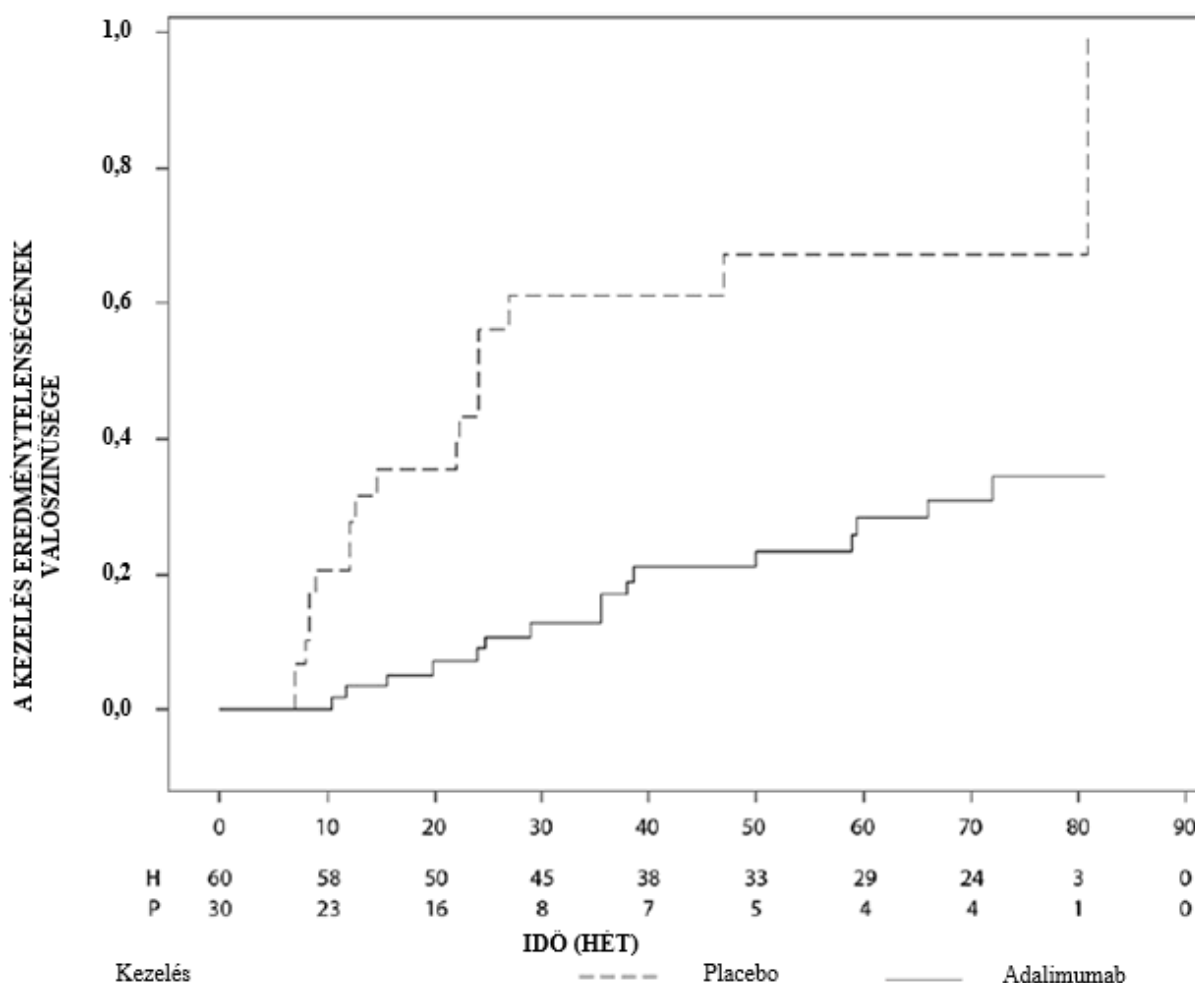
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 – < 18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 kg-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.

Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebohoz képest (lásd 3. ábra, $p < 0,0001$, lograng-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placebóval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebohoz képest, ahogy ezt a relatív hazard érték mutatja (HR = 0,25 [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

3. ábra. A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan–Meier-görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban



Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma); H = Adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/ttkg-tól 10 mg/ttkg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumkoncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/ttkg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5 és 6 liter között változott, és az átlagos felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumkoncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció megközelítőleg 5 mikrogramm/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 mikrogramm/ml volt. Az adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimum szérumkoncentrációja csaknem részarányosan nőtt a kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40, illetve 80 mg dózis adagolásával.

A kéthetente adott 24 mg/testfelszín m^2 (maximum 40 mg) adag subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) betegeknél, akiknek életkora 4–17 év volt, az

átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20-tól a 48. hétig mért értékek) szérumszintje 5,6 ± 5,6 mikrogramm/ml (variációs koefficiens [CV]: 102%) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták, míg 10,9 ± 5,2 mikrogramm/ml (CV: 47,7%) az együttes metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknél, akiknek életkora 2 – < 4 vagy 4 év és afeletti, testtömege < 15 kg volt és 24 mg/testfelszín m² dózisú adalimumabot kaptak, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció 6,0 ± 6,1 mikrogramm/ml (CV: 101%) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták és 7,9 ± 5,6 mikrogramm/ml (CV: 71,2%) volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a 6–17 éves, enthesitis-asszociált arthritissel szenvedő betegeknél, akik 24 mg/testfelszín m² (maximum 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció (a 24. héten mérve) 8,8 ± 6,6 mikrogramm/ml volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták, és 11,8 ± 4,3 mikrogramm/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

A minden második héten 40 mg adalimumab subcutan alkalmazását követően a röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritissel szenvedő felnőtt betegeknél az átlagos (± szórás) minimális dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció 8,0 ± 4,6 mikrogramm/ml volt a 68. héten.

Psoriasisban szenvedő felnőtteknél, akik 40 mg adalimumabot kaptak minden második héten monoterápiában, a legalacsonyabb átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció 5 mikrogramm/ml volt.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő serdülőknél és gyermekeknél, akik 0,8 mg/ttkg (maximum 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, az átlagos (± szórás), dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció körülbelül 7,4 ± 5,8 mikrogramm/ml (CV: 79%) volt.

A hidradenitis suppuratívában szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 7-8 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményezett a 2. és 4. héten. Megközelítőleg 8-10 mikrogramm/ml-es átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú minimális szérumszintet mértek a 12. héttől a 36. hétig, a hetente 40 mg adalimumabbal végzett kezelés alatt.

Az adalimumab expozícióját HS-ben szenvedő serdülőknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg, egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. HS-ben szenvedő serdülőknél az ajánlott adag 40 mg minden második héten. Mivel az adalimumab expozícióját a testméret befolyásolhatja, a nagyobb testtömegű serdülőknél, vagy azoknál, akik nem megfelelően reagáltak a kezelésre, előnyös lehet a dózis heti 40 mg-os, felnőtt adagra való növelése.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg adalimumab a 2. héten kb. 5,5 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os adalimumab telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumabot adva az adalimumab minimális szérumszintje hozzávetőlegesen 12 mikrogramm/ml-t ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 mikrogramm/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

Közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekkorú betegeknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban standard dózisú (40/20 mg minden második héten) vagy alacsony dózisú (20/10 mg

minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag ($\pm$ szórás) minimum szérumszint adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ mikrogramm/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél ($160/80$ mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél ($80/40$ mg) ez az érték $10,6 \pm 6,1$ mikrogramm/ml volt.

Azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos ($\pm$ szórás) minimum szérumszint adalimumab-koncentráció a standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ mikrogramm/ml, míg az alacsony dózissal kezelt betegeknél $3,5 \pm 2,2$ mikrogramm/ml volt. Az átlagos minimum koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak 52 hétig. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos ($\pm$ szórás) szérumszint adalimumab-koncentráció az 52. héten $15,3 \pm 11,4$ mikrogramm/ml ($40/20$ mg, hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ mikrogramm/ml ($20/10$ mg, hetente) volt.

Colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg adalimumab a 2. héten kb. 12 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. Megközelítőleg 8 mikrogramm/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

A colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél subcutan adott, testtömeg-alapú, kéthetente $0,6$ mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) adagolás esetén az átlagos minimális egyensúlyi állapotú szérumszint adalimumab-koncentráció $5,01 \pm 3,28$ mikrogramm/ml volt az 52. héten. Azoknál a betegeknél, akik hetente $0,6$ mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kaptak, az átlagos ($\pm$ szórás) minimális egyensúlyi állapotú szérumszint adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 5,60$ mikrogramm/ml volt az 52. héten.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél a 80 mg-os adalimumab telítő adag a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg adalimumab követett az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen $8-10$ mikrogramm/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

Az adalimumab expozícióját uveitisben szenvedő gyermekeknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámiai modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknél, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppuratívában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és ≥ 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

Dózis-hatás összefüggés gyermekgyógyászati betegeknél

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pédiátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pédiátriai ACR 50 válasz maximális valószínűsége felének eléréséhez szükséges (EC50), 3 mikrogramm/ml (95%-os CI: $1-6$ mikrogramm/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéke emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen $4,5$ mikrogramm/ml (95%-os CI: $0,4-47,6$, illetve $1,9-10,5$) volt.

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján az derült ki, hogy a testtömeg növekedésével trendszerűen nő az adalimumab látszólagos clearance-e. A testtömegkülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad adalimumabkoncentráció alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt dózisu toxicitási és genotoxicitási nem-klinikai vizsgálatok nem igazoltak különleges veszélyt az emberre.

Makákó majmokon folytattak vizsgálatot az adalimumabbal az embryofoetális fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt toxikus hatásának felmérésére, aminek során 0, 30 mg/ttkg, illetve 100 mg/ttkg dózisu adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), és nem találtak az adalimumabhoz köthető magzati károsodást. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard fertilitási és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitest modell hiányában, mivel az adalimumab a rágsáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágsálókból neutralizáló antitestek korlátozottan képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
Szacharóz
Dinátrium-edetát-dihidrát
L-metionin
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitásivizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában az Amsparity előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll legfeljebb 30°C-on, legfeljebb 30 napig tárolható. A fecskendőt vagy injekciós tollat fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 30 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Amsparity 40 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) klórbutil gumi tömítéses dugattyúval és tűvédővel ellátott tűvel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egység:

- 1 db előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) 2 db alkoholos törlőkendővel, előretöltött fecskendőnkénti buboréksomagolásban.
- 2 db előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) 2 db alkoholos törlőkendővel, előretöltött fecskendőnkénti buboréksomagolásban.
- 4 db előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) 4 db alkoholos törlőkendővel, előretöltött fecskendőnkénti buboréksomagolásban.
- 6 db előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) 6 db alkoholos törlőkendővel, előretöltött fecskendőnkénti buboréksomagolásban.

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Amsparity 40 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött injekciós toll beteg általi alkalmazásra, egy előretöltött fecskendőt tartalmaz. Az injekciós toll belsejében található fecskendő I. típusú üvegből készül, klórbutil gumi tömítéses dugattyúval és tűvédővel (termoplasztikus elasztomer) ellátott tűvel.

Csomagolási egység:

- 1 db előretöltött injekciós toll (0,8 ml steril oldat) 2 db alkoholos törlőkendővel.
- 2 db előretöltött injekciós toll (0,8 ml steril oldat) 2 db alkoholos törlőkendővel.
- 4 db előretöltött injekciós toll (0,8 ml steril oldat) 4 db alkoholos törlőkendővel.
- 6 db előretöltött injekciós toll (0,8 ml steril oldat) 6 db alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. február 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának neve és címe

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgium

Vagy

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A (felnőtteknek és gyermekeknek szóló) betegártyák a következő kulcsfontosságú elemeket tartalmazzák:

- fertőzések, ide értve a tuberculosist
- rák
- idegrendszeri problémák
- védőoltások

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A . CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Amsparity 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg adalimumabot tartalmaz 0,4 ml-es előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, dinátrium-edetát-dihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött fecskendő

2 db alkoholos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő (szubkután) alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Gyermekegyógyászati alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9 KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10 KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1415/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Amsparity 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

TÁLCA HÁTOLDALÁN LEVŐ SZÖVEG

1 A GYÓGYSZER NEVE

Amsparity 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Gyermekegyógyászati alkalmazásra.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1 A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Amsparity 20 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg/0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Amsparity 40 mg/0,8 ml oldatos injekció
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, dinátrium-edetát-dihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 dobozt tartalmaz, dobozonként egy injekcióval.

Mindegyik dobozban:

- 1 db injekciós üveg
- 1 db steril injekciós fecskendő
- 1 db steril tű
- 1 db steril adapter
- 2 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő (szubkután) alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Gyermekegyógyászati alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9 KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10 KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1415/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ DOBOZ

1 A GYÓGYSZER NEVE

Amsparity 40 mg/0,8 ml oldatos injekció
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, dinátrium-edetát-dihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db injekciós üveg
1 db steril injekciós fecskendő
1 db steril tű
1 db steril adapter
2 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő (szubkután) alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Gyermekegyógyászati alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9 KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10 KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1415/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1 A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1 A GYÓGYSZER NEVE

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml-es előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, dinátrium-edetát-dihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő

2 db alkoholos törlőkendő

2 db előretöltött fecskendő

2 db alkoholos törlőkendő

4 db előretöltött fecskendő

4 db alkoholos törlőkendő

6 db előretöltött fecskendő

6 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő (szubkután) alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9 KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10 KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Amsparity 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Tálca hátoldalán levő szöveg

1 A GYÓGYSZER NEVE

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1 A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Amsparity 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1 A GYÓGYSZER NEVE

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml-es előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, dinátrium-edetát-dihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll

2 db alkoholos törlőkendő

2 db előretöltött injekciós toll

2 db alkoholos törlőkendő

4 db előretöltött injekciós toll

4 db alkoholos törlőkendő

6 db előretöltött injekciós toll

6 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő (szubkután) alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES
--

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9 KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK
--

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10 KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Amsparity 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1 A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Amsparity 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

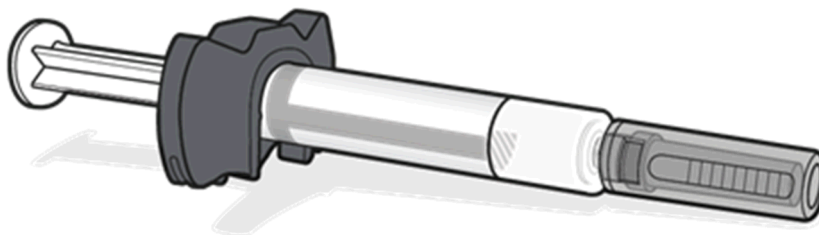
40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Amsparity 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab



Mielőtt gyermeke elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Gyermeke kezelőorvosától egy betegkártyát is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit gyermekénél az Amsparity alkalmazása előtt és az Amsparity-vel történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál vagy gyermekénél ezt a betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermekénél jelentkezőkhöz hasonlóak.
- Ha a gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Amsparity és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Amsparity-nek az Ön gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Amsparity-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Amsparity-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Amsparity és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Amsparity hatóanyaga az adalimumab, ami gyermeke szervezetének az immunrendszerét (védekező rendszerét) befolyásolja.

Az Amsparity az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére javallott:

- gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz);
- az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult artritisz) gyermekkorban;
- gyermekkori plakkos pikkelysömör (pszoriázis);
- a bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség) gyermekkorban;
- gyermekkori nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz).

Az Amsparity hatóanyaga, az adalimumab egy monoklonális antitest. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrosis faktor (TNF-alfa) nevű fehérje, amely az immunrendszer (védekező rendszer) működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben

megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF-alfához való kötődéssel az Amsparity gátolja annak hatását és így csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz

A poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz az ízületek gyulladásos betegsége, amely rendszerint gyermekkorban jelentkezik először.

Az Amsparity alkalmazható 2–17 éves korban a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz kezelésére. Gyermek először egyéb, a betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz kezelésére Amsparity-t kapni.

Gyermeckori entezitisszel társult artritisz

A gyermeckori entezitisszel társult artritisz egy gyulladásos betegség, mely az ízületeket és azokat a helyeket érinti, ahol az inak a csontokra tapadnak.

Az Amsparity alkalmazható 6–17 éves korban a gyermeckori entezitisszel társult artritisz kezelésére. Gyermek először más, a betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke az entezitisszel társult artritisz kezelésére Amsparity-t kapni.

Gyermeckori plakkos pszoriázis

A plakkos pszoriázis olyan gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmököt is érintheti a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termelődéséhez vezet.

Az Amsparity alkalmazható súlyos, idült plakkos pszoriázis kezelésére 4–17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem voltak elég hatásosak vagy nem alkalmazhatók.

Gyermeckori Crohn-betegség

A Crohn-betegség a belek gyulladásos betegsége.

Az Amsparity alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő 6–17 éves gyermekek és serdülők kezelésére.

Ha gyermeke Crohn-betegségben szenved, akkor gyermekét először másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha gyermeke nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre, akkor Amsparity-t kap majd a Crohn-betegség okozta jelek és tünetek enyhítése céljából.

Gyermeckori uveitisz

A nem fertőzőes eredetű uveitisz olyan gyulladásos betegség, amely a szem bizonyos részeit érinti. A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. Az Amsparity ezt a gyulladást csökkenti.

Az Amsparity alkalmazható serdülőknél és 2 évesnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitisz kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

Gyermeke először más gyógyszereket kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Amsparity-t kapni.

2. Tudnivalók az Amsparity-nek az Ön gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Amsparity-t

- ha gyermeke allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha gyermekének súlyos fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist, vérmérgezést (szepszist) vagy az opportunista fertőzéseket (szokatlan fertőzés, amely a legyengült immunrendszer miatt következik be). Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például a láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- ha gyermeke közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének súlyos szívbetegsége van vagy volt (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Amsparity alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fontos, hogy Ön és a gyermeke kezelőorvosa feljegyezze a gyermeke gyógyszerének a pontos nevét és a gyártási tétel számát.

Allergiás reakciók

- Ha gyermekének allergiás reakciója van olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, sípoló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza az Amsparity-t, és azonnal forduljon gyermeke kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha gyermeke fertőzésben szenved, beleértve a hosszan tartó vagy a helyi fertőzést is (pl. lábszárfekély), az Amsparity alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon gyermeke kezelőorvosához.
- Az Amsparity-kezelés alatt gyermeke könnyebben kaphat meg fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek, és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, a gombák, az élősködők vagy a baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunista (szokatlan fertőző organizmusok által okozott) fertőzések és a vérmérgezés (szepszis). Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Fontos, hogy közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekénél olyan tünetek jelentkeznek, mint a láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák. Gyermeke kezelőorvosa javasolhatja az Amsparity alkalmazásának ideiglenes leállítását.

Tuberkulózis

- Az adalimumabbal (az Amsparity hatóanyaga) kezelt betegeknél tuberkulózis kialakulását észlelték, ezért az Amsparity-kezelés megkezdése előtt gyermeke kezelőorvosa megvizsgálja gyermekénél a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Ebbe beletartozik gyermeke részletes orvosi kórelőzményének elemzése és a megfelelő szűrővizsgálatok (mint pl. mellkasröntgen-vizsgálat és tuberkulin teszt) elvégzése. A vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell gyermeke betegkártyáján.

- Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermeke bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha gyermekének aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza az Amsparity-t.
- A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy gyermekénél tuberkulózist megelőző terápiát alkalmaztak.
- Ha a tuberkulózis tünetei (pl. hosszan tartó köhögés, testtömegcsökkenés, levertség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát.

Utazás/kiújuló fertőzés

- Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke olyan területen élt vagy olyan területre utazott, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy blasztomikózis helyi, járványos betegségként jelen van (előfordul).
- Közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermeke kórelőzményében visszatérő fertőzés szerepel, vagy egyéb olyan állapot áll fenn, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.
- Gyermeke Amsparity-kezelésének ideje alatt Önnek és gyermeke kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Fontos, hogy közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekénél olyan, fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek, mint a láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Hepatitisz B

- Figyelmeztesse gyermeke kezelőorvosát arra, ha gyermeke a hepatitisz B vírus (HBV) hordozója, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy HBV fertőzés veszélye fenyegetheti. Gyermeke kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie gyermekénél. Az adalimumab a vírushordozó személyekben ismét aktiválhatja a HBV fertőzést. Néhány ritka esetben – különösen ha gyermeke más, az immunrendszer működését gátló gyógyszereket is szed – a HBV fertőzés ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha gyermeke sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, hogy Amsparity-kezelésben részesül. Gyermeke kezelőorvosa javasolhatja az Amsparity alkalmazásának ideiglenes leállítását.

Demielinizációval járó betegség

- Ha gyermeke demielinizációval járó (az idegrostok velőshüvelyét, azaz szigetelő rétegét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) betegségben szenved vagy ilyen típusú betegség alakul ki nála, gyermeke kezelőorvosa dönti el, hogy az Amsparity-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e gyermekénél. Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermekénél olyan tünetek alakulnak ki, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos oltóanyagok élő, de legyengített formában tartalmazzák a kórokozó baktériumokat vagy vírusokat, melyek fertőzéseket okozhatnak, és nem adhatók az Amsparity-kezelés alatt. Mielőtt gyermeke védőoltást kap, beszéljen gyermeke kezelőorvosával. Javasolt, hogy a gyermekek – ha lehetséges – az Amsparity-kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást megkapjanak. Ha gyermeke a terhessége alatt Amsparity-t

kapott, a gyermeke kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó Amsparity-adagot követően akár öt hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja a kisbaba kezelőorvosának, illetve az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy gyermeke a terhessége alatt Amsparity-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy a kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének súlyos szívbetegsége van vagy volt. Ha gyermekének enyhe szívelégtelensége van és Amsparity-kezelésben részesül, a szívelégtelenség állapotát gyermeke kezelőorvosának szorosan követnie kell. Ha gyermeke új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj vagy lábdagadás), azonnal közölje gyermeke kezelőorvosával.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elegendő olyan vérsejtet, melyek leküzdének a fertőzést vagy segítenének megállítani a vérzést. Ha gyermekének csillapíthatatlan láza van, véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, azonnal értesítse gyermeke kezelőorvosát. Gyermeke kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF-alfa-gátló gyógyszert kapó gyermeknél és felnőttél bizonyos daganatfajták jelentkeznek. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél az átlagosnál nagyobb a limfóma (a nyirokrendszert érintő daganat) vagy a leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) kialakulásának kockázata. Amennyiben gyermeke Amsparity-t kap, fokozódhat a limfóma, leukémia vagy egyéb daganat kialakulásának a kockázata. Ritkán a limfóma egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek egy részét egyidejűleg azatioprinnel, illetve merkaptopurinnal is kezelték. Közölje gyermeke kezelőorvosával, ha a gyermeke az Amsparity-vel egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint kap.
- Ezenkívül nem melanómás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha új területen károsodik a gyermeke bőre a kezelés alatt vagy azt követően, vagy a meglévő anyajegyek vagy a károsodott területek külleme megváltozik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek [COPD-nek] neveznek) szenvedő, TNF-alfa-gátlóval kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha gyermeke COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje gyermeke kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-alfa-gátlóval végzett kezelés megfelelő-e gyermeke számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben az Amsparity lupusszerű szindrómát okozhat. Keresse fel gyermeke kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű kiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Egyéb gyógyszerek és az Amsparity

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Amsparity együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, a betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerrel (pl. szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID) is.

Gyermeke nem kaphat Amsparity-t anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszerekkel együtt a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Az adalimumab, valamint egyéb TNF-antagonisták és az anakinra vagy abatacept egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerköcsönhatások miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

Gyermekeének a terhesség megelőzése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia az Amsparity-vel történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.

Amennyiben gyermeke terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.

Az Amsparity csak akkor alkalmazható a terhesség alatt, ha az egyértelműen szükséges.

Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesülő nőknél.

Szoptatás alatt az Amsparity alkalmazható.

Ha gyermeke a terhessége alatt Amsparity-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna, elmondja gyermeke kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi szakembereknek, hogy gyermeke a terhessége alatt Amsparity-t kapott. A védőoltásokról a további információkat lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Amsparity kis mértékben befolyásolhatja gyermeke gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Az Amsparity alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha a beteggel forogna a körülötte lévő tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

Az Amsparity poliszorbát 80-at tartalmaz

A készítmény 0,08 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,4 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőnként, ami 0,2 mg/ml poliszorbát 80-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekeének bármilyen ismert allergiája van.

Az Amsparity nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,4 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Amsparity-t?

A gyógyszert mindig a gyermeke kezelőorvosa, ápolója vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, ápolóját vagy gyógyszerészét.

Az Amsparity ajánlott adagját az alábbi táblázat mutatja, engedélyezett alkalmazási területek szerint: Gyermekke kezelőorvosa más hatáserősségű Amsparity-t is felírhat, ha gyermekének más adagra van szüksége.

Az Amsparity-t a bőr alá kell beadni (szubkután alkalmazás).

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Nincs
2 évesnél idősebb, 10 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és	20 mg minden második héten	Nincs

Gyermekekori enteazitisszel társult artritisz		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Nincs
6 évesnél idősebb, 15 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és	20 mg minden második héten	Nincs

Gyermekekori plakkos pszoriázis		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
4–17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nincs
4–17 éves kor közötti, 15 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően a szokásos adag 20 mg minden második héten.	Nincs

Gyermeckori Crohn-betegség		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
6–17 éves kor közötti, 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 80 mg, majd két héttel később 40 mg. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, gyermeke kezelőorvosa rendelhet 160 mg kezdő dózist, melyet 80 mg követ két héttel később. Ezt követően a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Gyermeke kezelőorvosa megemelheti az adagot heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra.
6–17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 40 mg, majd két héttel később 20 mg. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, gyermeke kezelőorvosa rendelhet 80 mg kezdő dózist, melyet 40 mg követ két héttel később. Ezt követően a szokásos adag 20 mg minden második héten.	Gyermeke kezelőorvosa megemelheti az adagolás gyakoriságát heti 20 mg-ra.

Gyermeckori uveitisz		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Gyermeke kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, minden második héten adott 20 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. Az Amsparity-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.
2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Gyermeke kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, minden második héten adott 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. Az Amsparity-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az Amsparity-t injekcióban a bőr alá kell beadni (szubkután injekció).

Az Amsparity beadására vonatkozó részletes utasításokat a betegtájékoztató végén lévő „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című rész tartalmazza.

Ha az előírtnál több Amsparity-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban adta be gyermekének az Amsparity-t, azonnal keresse fel gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és mondja el neki, hogy gyermeke a szükségesnél több készítményt kapott. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, abban az esetben is, ha az üres.

Ha elfelejtette alkalmazni az Amsparity-t

Ha elfelejtette beadni gyermekének az Amsparity injekciót, adja be a következő Amsparity adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon adja be gyermekének úgy, mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja az Amsparity alkalmazását

A döntést, hogy gyermeke abbahagyja az Amsparity alkalmazását, meg kell beszélni gyermeke kezelőorvosával. Gyermeke tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Amsparity injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbi jelek közül bármelyiket észleli:

- súlyos kiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, a kézen vagy a lábon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- testmozgáskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

Közölje gyermeke kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

- fertőzésre utaló jelek és tünetek, mint láz, hányinger, sebek, fogászati problémák, vizeletkor jelentkező égő érzés, gyengeség- vagy fáradtságérzés, illetve köhögés;
- idegekkel kapcsolatos problémákra utaló tünetek, mint bizsergés, zsibbadás, illetve kar- vagy lábgyengeség;
- bőrrák jelei, mint egy dudor vagy egy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

Ezek a fenti jelek és tünetek az adalimumabbal kapcsolatban megfigyelt alábbi mellékhatásokat jelenthetik.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);

- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izom- vagy ízületi fájdalom.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemi szervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is);
- látászavarok;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny (véralvadékból álló szolid duzzanat);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikka-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkiütés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;

- ödéma (folyadékfelhalmozódás a szervezetben, ami miatt az érintett szövetek megduzzadnak);
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- opportunist (szokatlan) fertőzések (beleértve a tuberkulózist és más fertőzéseket), amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenálló képesség lecsökken;
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák, beleértve a nyirokrendszert érintő daganatokat (limfóma) és a melanómákat (egyfajta bőrrák);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózis nevű betegséggént jelentkezik);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- tremor (remegés);
- neuropátia (idegkárosodás);
- sztrók;
- kettőslátás;
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó artéria elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- arcödéma (az arc feldagadása);
- epehólyag-gyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír felhalmozódása a májsejtekben);
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózusz (immunbetegség, ami a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladásával jár);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka: 1 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- idegrendszeri betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami egy izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozó betegség);
- szívleállás;

- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bélperforáció (a bélfal átlyukadása);
- hepatitisz (májgyulladás);
- hepatitisz B fertőzés kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj olyan gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (életveszélyes reakció influenzaszerű tünetekkel és hólyagos kiütéssel);
- arcödéma (az arc feldagadása), amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilas bőrkiütés).

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- a dermatomiozitisz nevű betegség súlyosbodása (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik);
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám;
- a vérsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- emelkedett bilirubinszint (májfunkciós vizsgálati eredmény).

Ritka: 1 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha a gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Amsparity-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buborékcsoomagoláson/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy egyetlen Amsparity előretöltött fecskendő szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on), maximum 30 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőszekrényből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt **30 napon belül fel kell használni vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Amsparity

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, dinátrium-edetátdihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „Az Amsparity poliszorbát 80-at tartalmaz” és „Az Amsparity nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Amsparity előretöltött fecskendő külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Amsparity 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 20 mg adalimumabot tartalmazó 0,4 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

Az Amsparity előretöltött fecskendő üvegből készült, és tiszta, színtelen vagy nagyon halvány barna adalimumab-oldatot tartalmaz.

Az Amsparity előretöltött fecskendő 2 db előretöltött fecskendőt és 2 db alkoholos törlőkendőt tartalmazó csomagban kerül forgalomba.

Az Amsparity injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Gyártó

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgium

Vagy

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Amsparity (adalimumab)

20 mg

Egyadagos előretöltött fecskendő szubkután injekcióban való beadásra

Tartsa meg a betegtájékoztatót. Ezek az utasítások lépésről lépésre bemutatják, hogyan kell előkészíteni és beadni az injekciót.

Az Amsparity előretöltött fecskendő hűtőszekrényben, 2°C – 8°C között tárolandó.

A közvetlen napfénytől való védelem érdekében az Amsparity előretöltött fecskendő felhasználásig az eredeti dobozban tárolandó.

Szükség esetén, például utazáskor, az Amsparity előretöltött fecskendő szobahőmérsékleten legfeljebb 30°C fokon, legfeljebb 30 napig tárolható.

Az Amsparity, az injekció mellé adott eszközök és minden egyéb gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az Amsparity injekció eldobható, egyszer használatos, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba, amely egyetlen adag gyógyszert tartalmaz.

Ne próbálja meg beadni gyermekének az Amsparity-t addig, amíg nem olvasta el és nem értette meg *Az alkalmazásra vonatkozó utasításokat*. Ha gyermeke kezelőorvosa, ápolója vagy gyógyszerésze úgy ítéli meg, hogy Ön képes otthon beadni az Amsparity injekciókat gyermekének, akkor meg kell tanítani Önnök az Amsparity előkészítésének és beadásának helyes módját.

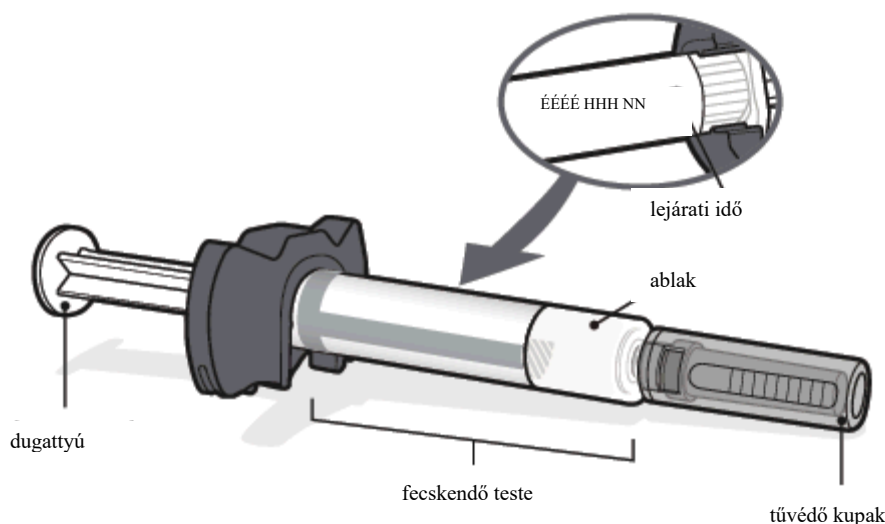
Fontos, hogy beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével is, hogy biztosan megértse a gyermeke Amsparity adagjára vonatkozó utasításokat. Annak érdekében, hogy ne felejtse el beadni az Amsparity-t, előre bejelölheti a beadás idejét a naptárjában. Ha kérdése van az Amsparity beadásának helyes módjával kapcsolatban, beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.

Megfelelő betanítás után az Amsparity injekciót beadhatja gyermeke vagy egy másik személy, például egy családtag vagy egy barát is.

1. Szükséges eszközök

- Az alábbi eszközökre lesz szüksége minden egyes Amsparity injekció esetén. Keressen egy tiszta, vízszintes felületet, ahova elhelyezheti az eszközöket.
 - 1 db Amsparity előretöltött fecskendő tálcában, a dobozból
 - 1 db alkoholos törlőkendő, a dobozból
 - 1 db vattapamacs vagy gézlap (nem tartalmazza az Amsparity doboza)
 - éles/szűrő eszközök számára alkalmas gyűjtőedény (nem tartalmazza az Amsparity doboza)

Fontos: ha a gyermeke Amsparity előretöltött fecskendőjével vagy gyógyszerével kapcsolatban bármilyen kérdése van, beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.



2. Előkészületek

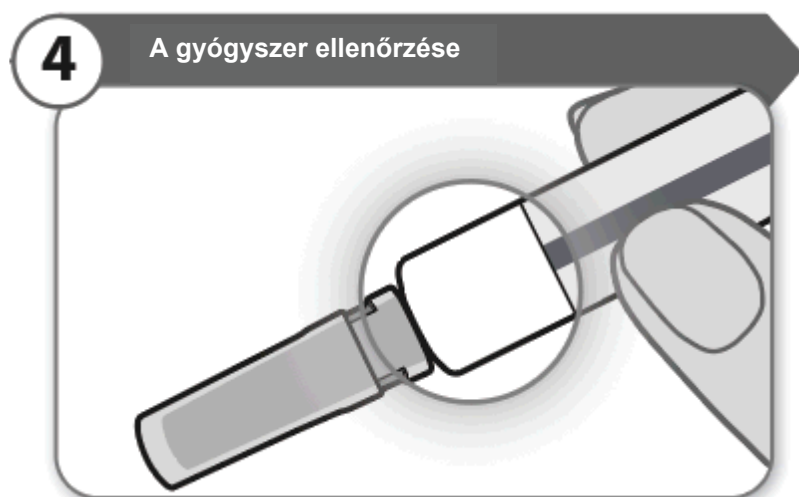
- Vegye ki az Amsparity dobozát a hűtőszekrényből.
- Nyissa ki a dobozt, és vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó tálcát.
- Ellenőrizze a dobozt és a tálcát, és **ne** használja, ha:
 - a lejárati idő elmúlt;
 - megfagyott és felolvadt;
 - leejtették, még ha sértetlennek tűnik is;
 - több mint 30 napja kivették a hűtőszekrényből;
 - sérültnek tűnik;
 - az új doboz lezárása nem ép.
- Ha bármelyik fenti körülmény előfordul, akkor a használt fecskendőkhöz hasonló módon dobja ki az előretöltött fecskendőt. Új előretöltött fecskendőt kell használnia gyermeke injekciójának a beadásához.
- Mosson kezet szappanos vízzel, és szárítsa meg teljesen.

Ha kérdése van gyermeke gyógyszerével kapcsolatban, beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.



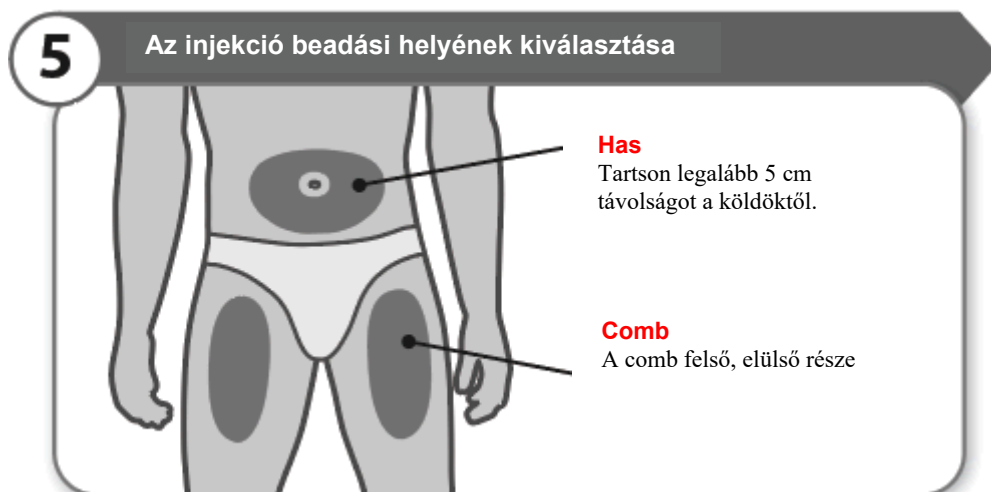
- Húzza le a tálcá zárópapírját.
- Vegyen ki 1 db előretöltött fecskendőt a tálcáról, és helyezze vissza a hűtőszekrénybe a fel nem használt előretöltött fecskendőket az eredeti dobozban.
- **Ne** használja fel a fecskendőt, ha sérültnek tűnik.
- Az előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből kivéve azonnal fel lehet használni.
- A szobahőmérsékletre melegedett előretöltött fecskendő beadása csökkentheti a csípő vagy kellemetlen érzést. A gyermekének való beadás előtt hagyja az előretöltött fecskendőt közvetlen napfénytől védve 15-30 perc alatt szobahőmérsékletre melegedni.
- **Ne** vegye le a tűvédő kupakot az előretöltött fecskendőről, amíg fel nem készült a beadásra.

Az előretöltött fecskendőt mindig a testénél fogja meg, hogy elkerülje a károsodását.



- Gondosan vizsgálja meg gyermeke gyógyszerét az ablakon keresztül.
- Óvatosan döntse hátra és előre az előretöltött fecskendőt a gyógyszer ellenőrzéséhez.
- **Ne** rázza fel az előretöltött fecskendőt. A rázás károsíthatja gyermeke gyógyszerét.
- Győződjön meg róla, hogy az előretöltött fecskendő tiszta és szintelen vagy nagyon halvány barna gyógyszert tartalmaz, amelyben nem találhatók pelyhes vagy darabos részecskék. Normális, ha egy vagy több légbuborékot lát az ablakban. **Ne** próbálja meg eltávolítani a buborékokat.

Ha kérdése van gyermeke gyógyszerével kapcsolatban, beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.

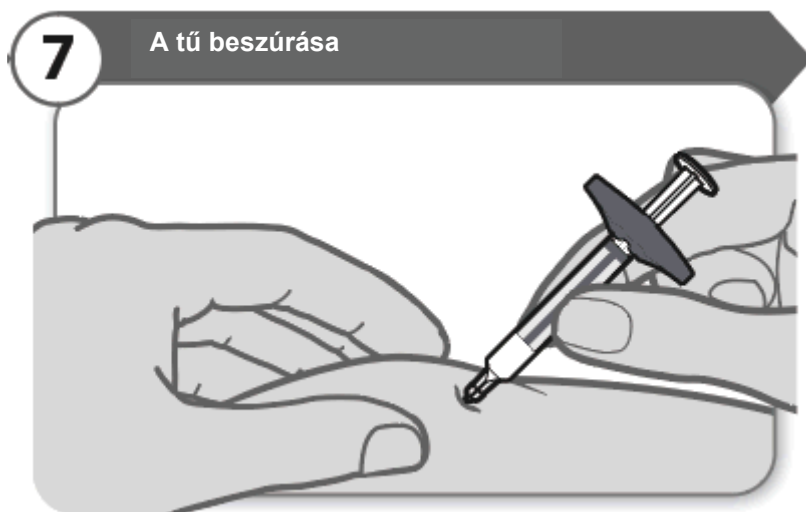


- Minden alkalommal, amikor beadja az injekciót gyermekének, válasszon másik beadási helyet.
- **Ne** adja be az injekciót gyermekének csontos területeken, illetve véraláfutásos, kipirult, fájdalmas (érzékeny) vagy megkeményedett bőrfelületen. Kerülje a beadást a heges vagy terhességi csíkokkal rendelkező területeken.
 - Ha gyermekének pikkelysömöre van, ne adja be az injekciót közvetlenül gyermeke bőrének megemelkedett, megvastagodott, kipirult vagy pikkelyes foltjain, illetve bőrelváltozásokon keresztül.
- **Ne** adja be gyermeke ruháján keresztül az injekciót.

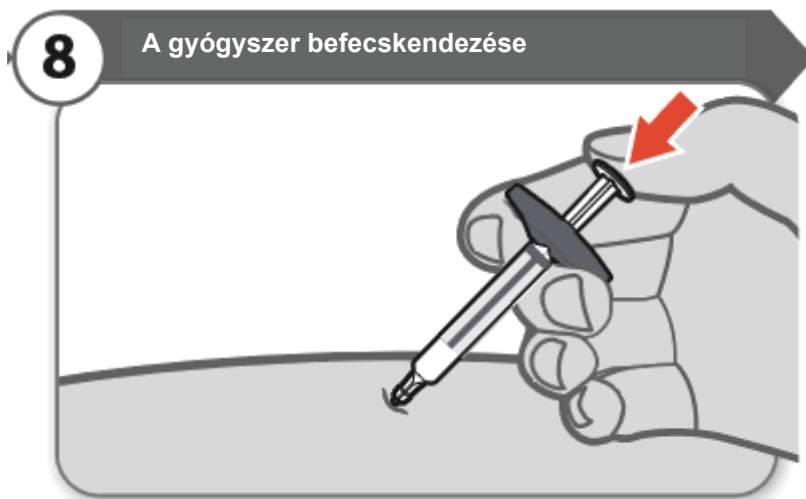
- Törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törülőkendővel.
- Hagyja, hogy az injekció beadási helye megszáradjon.



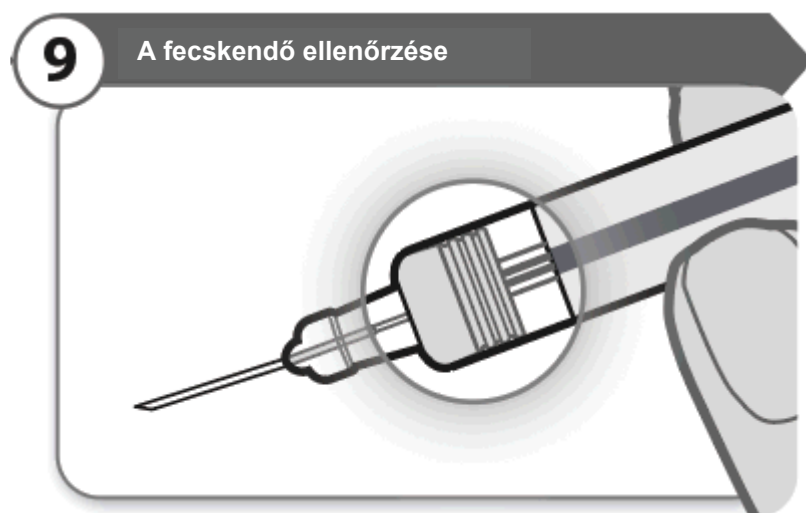
- Az előretöltött fecskendőt a testénél fogva tartsa. Óvatosan, egyenes és magától kifelé irányuló mozdulattal, húzza le a tűvédő kupakot, amikor készen áll az injekció beadására.
 - Normális, ha lát néhány gyógyszercseppet a tű végén a tűvédő kupak eltávolítása után.
 - Dobja ki a tűvédő kupakot az éles/szűrő eszközök számára alkalmas gyűjtőedénybe.
- Megjegyzés:** Legyen óvatos az előretöltött fecskendő kezelésekor, hogy elkerülje a véletlen tűszúrásos sérüléseket.



- Óvatosan csípjen össze egy bőrredőt a megtisztított injekcióbeadási területen.
 - Szúrja be a tűt teljes mélységében a bőrbe, 45 fokos szögben, amint az ábra mutatja.
 - A tű beszúrása után engedje el az összecsípett bőrt.
- Fontos:** Ne szúrja be ugyanazt a tűt kétszer gyermeke bőrébe. Ha a tűt már beszúrta a bőrbe, de Ön meggondolja magát az injekciózás helyét illetően, akkor ki kell cserélnie az előretöltött fecskendőt.



- Lassú és állandó nyomással tolja be a dugattyút teljes hosszában, amíg a fecskendő teste ki nem ürül. Általában 2–5 másodpercig van szükség az adag bejuttatásához.
Megjegyzés: Javasolt, hogy az előretöltött fecskendőt további 5 másodpercig tartsa a bőrbe szúrva, miután a dugattyút teljesen benyomta.
- Húzza ki a tűt ugyanabban a szögben tartva, ahogy bevezette.



- Ellenőrizze, hogy gyermeke gyógyszere teljesen kiürült-e az előretöltött fecskendőből.
- **Soha ne szűrje be újra a tűt.**
- **Soha ne helyezze vissza a védőkupakot a tűre.**
Megjegyzés: Ha a szürke ütköző nincs a bemutatott helyzetben, akkor előfordulhat, hogy nem adta be gyermekének az összes gyógyszert. Azonnal beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.

10**A használt fecskendő kidobása**

- Azonnal dobja ki a fecskendőt úgy, ahogyan arra gyermeke kezelőorvosa, ápolója vagy gyógyszerésze utasította, valamint a helyi egészségügyi és biztonsági jogszabályoknak megfelelően.

11**Az injekció beadása után**

- Figyelje meg alaposan gyermekén az injekció beadásának helyét. Ha vért lát, pár másodpercre enyhén nyomjon rá egy vattapamacsot vagy gézlapot az injekcióbeadás helyére.
- **Ne** dörzsölje a beadási helyet.
Megjegyzés: A fel nem használt fecskendőket tartsa a hűtőszekrényben, az eredeti dobozban.

Tekintse át a következőt:

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Amsparity 40 mg/0,8 ml oldatos injekció adalimumab

Mielőtt gyermeke elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Gyermeke kezelőorvosától egy betegkártyát is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit gyermekénél az Amsparity alkalmazása előtt és az Amsparity-vel történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál vagy gyermekénél ezt a betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermekénél jelentkezőkhöz hasonlóak.
- Ha a gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Amsparity és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Amsparity-nek az Ön gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Amsparity-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Amsparity-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Amsparity és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Amsparity hatóanyaga az adalimumab, ami gyermeke szervezetének az immunrendszerét (védekező rendszerét) befolyásolja.

Az Amsparity az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére javallott:

- gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz);
- az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult artritisz) gyermekkorban;
- gyermekkori plakkos pikkelysömör (pszoriázis);
- serdülőkori hidradenitisz szuppuratíva;
- a bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség) gyermekkorban;
- nem fertőzőes eredetű, kifehélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza) gyermek- és serdülőkorban;
- gyermekkori nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz).

Az Amsparity hatóanyaga, az adalimumab egy monoklonális antitest. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrozis faktor (TNF-alfa) nevű fehérje, amely az immunrendszer (védekező rendszer) működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF-alfához való kötődéssel az Amsparity gátolja annak hatását és így csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz

A poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz az ízületek gyulladásos betegsége, mely rendszerint gyermekkorban jelentkezik először.

Az Amsparity alkalmazható 2–17 éves korban a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz kezelésére. Gyermek először egyéb, a betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz kezelésére Amsparity-t kapni.

Gyermeckori entezitisszel társult artritisz

A gyermeckori entezitisszel társult artritisz egy gyulladásos betegség, mely az ízületeket és azokat a helyeket érinti, ahol az inak a csontokra tapadnak.

Az Amsparity alkalmazható 6–17 éves korban a gyermeckori entezitisszel társult artritisz kezelésére. Gyermek először más, a betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke az entezitisszel társult artritisz kezelésére Amsparity-t kapni.

Gyermeckori plakkos pszoriázis

A plakkos pszoriázis olyanggyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmöket is érintheti a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termelődéséhez vezet.

Az Amsparity alkalmazható súlyos plakkos pszoriázis kezelésére 4–17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem voltak elég hatásosak vagy nem alkalmazhatók.

Serdülőkori hidradenitisz szuppuratíva

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy hosszú ideig tartó és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti gócok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, pl. a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

Az Amsparity a hidradenitisz szuppuratívában szenvedő serdülők és a 12 évesnél idősebb gyermekek kezelésére alkalmazható. Az Amsparity csökkentheti gyermekénél a csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Gyermek először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem használnak eléggé ezek a gyógyszerek, akkor gyermeke Amsparity-t fog kapni.

Gyermeckori Crohn-betegség

A Crohn-betegség a belek gyulladásos betegsége.

Az Amsparity a Crohn-betegségben szenvedő 6–17 éves gyermekek és serdülők kezelésére alkalmazható.

Ha gyermeke Crohn-betegségben szenved, akkor gyermekét először másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha gyermeke nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre, akkor Amsparity-t kap majd a Crohn-betegség okozta jelek és tünetek enyhítése céljából.

Gyermekek- és serdülőkori kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége. Az Amsparity a 6 és 17 éves kor közötti, közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek kezelésére szolgál. Gyermekeknek először más gyógyszereket adnak. Ha a gyermekénél ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, úgy a kolitisz ulceróza okozta jelek és tünetek enyhítésére Amsparity-t adnak.

Gyermekekori uveitisz

A nem fertőzőes eredetű uveitisz olyan gyulladásos betegség, amely a szem bizonyos részeit érinti. A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. Az Amsparity ezt a gyulladást csökkenti.

Az Amsparity 2 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható a krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitisz kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

Gyermeke először más gyógyszereket kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Amsparity-t kapni.

2. Tudnivalók az Amsparity-nek az Ön gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Amsparity-t

- ha gyermeke allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha gyermekének súlyos fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist, a vérmérgezést (szepszist) vagy az opportunist fertőzéseket (szokatlan fertőzés, amely a legyengült immunrendszer miatt következik be). Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például a láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- ha gyermeke közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének súlyos szívbetegsége van vagy volt (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Amsparity alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fontos, hogy Ön és a gyermeke kezelőorvosa feljegyezze a gyermeke gyógyszerének pontos nevét és a gyártási tétel számát.

Allergiás reakciók

- Ha gyermekének allergiás reakciója van olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, sípoló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza az Amsparity-t, és azonnal forduljon gyermeke kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha gyermeke fertőzésben szenved, beleértve a hosszan tartó vagy helyi fertőzést is (pl. lábszárfekély), az Amsparity alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon gyermeke kezelőorvosához.

- Az Amsparity-kezelés alatt gyermeke könnyebben kaphat meg fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek, és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, a gombák, az élősködők vagy a baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunisták (szokatlan fertőző organizmusok által okozott) fertőzések és a vérmérgezés (szepszis). Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Fontos, hogy közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekénél olyan tünetek jelentkeznek, mint a láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák. Gyermeke kezelőorvosa javasolhatja az Amsparity alkalmazásának ideiglenes leállítását.

Tuberkulózis

- Adalimumabbal kezelt betegeknél tuberkulózis kialakulását észlelték, ezért az Amsparity-kezelés megkezdése előtt gyermeke kezelőorvosa megvizsgálja gyermekénél a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Ebbe beletartozik gyermeke részletes orvosi kórelőzményének elemzése és a megfelelő szűrővizsgálatok (mint pl. mellkasröntgen-vizsgálat és tuberkulin teszt) elvégzése. A vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell gyermeke betegkártyáján.
- Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermeke bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha gyermekének aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza az Amsparity-t.
- A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy gyermekénél tuberkulózist megelőző terápiát alkalmaztak.
- Ha a tuberkulózis tünetei (pl. hosszan tartó köhögés, testtömegcsökkenés, levertség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát.

Utazás/kiújuló fertőzés

- Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke olyan területen élt vagy olyan területre utazott, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy blasztomikózis helyi, járványos betegséggént jelen van (előfordul).
- Közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermeke kórelőzményében visszatérő fertőzés szerepel, vagy egyéb olyan állapot áll fenn, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.
- Gyermeke Amsparity-kezelésének ideje alatt Önnek és gyermeke kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Fontos, hogy közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekénél olyan, fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek, mint a láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Hepatitisz B

- Figyelmeztesse gyermeke kezelőorvosát arra, ha gyermeke a hepatitisz B vírus (HBV) hordozója, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy HBV fertőzés veszélye fenyegetheti. Gyermeke kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie gyermekénél. Az adalimumab a vírushordozó személyekben ismét aktiválhatja a HBV fertőzést. Néhány ritka esetben – különösen ha gyermeke más, az immunrendszer működését gátló gyógyszereket is szed – a HBV fertőzés ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha gyermeke sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, hogy Amsparity-kezelésben részesül. Gyermeke kezelőorvosa javasolhatja az Amsparity alkalmazásának ideiglenes leállítását.

Demielinizációval járó betegség

- Ha gyermeke demielinizációval járó (az idegrostok velőshüvelyét, azaz szigetelő rétegét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) betegségben szenved vagy ilyen típusú betegség alakul ki nála, gyermeke kezelőorvosa dönti el, hogy az Amsparity-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e gyermekénél. Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermekénél olyan tünetek alakulnak ki, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos oltóanyagok élő, de legyengített formában tartalmazzák a kórokozó baktériumokat vagy vírusokat, melyek fertőzéseket okozhatnak, és nem adhatók az Amsparity-kezelés alatt. Mielőtt gyermeke védőoltást kap, beszéljen gyermeke kezelőorvosával. Javasolt, hogy a gyermekek – ha lehetséges – az Amsparity-kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást megkapjanak. Ha gyermeke a terhessége alatt Amsparity-t kapott, a gyermeke kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó Amsparity-adagot követően akár öt hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja a kisbaba kezelőorvosának, illetve az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy gyermeke a terhessége alatt Amsparity-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy a kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének súlyos szívbetege van vagy volt. Ha gyermekének enyhe szívelégtelensége van és Amsparity-kezelésben részesül, a szívelégtelenség állapotát gyermeke kezelőorvosának szorosan követnie kell. Ha gyermeke új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj vagy lábdagadás), azonnal közölje gyermeke kezelőorvosával.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elegendő olyan vérsejtet, melyek leküzdének a fertőzést vagy segítenének megállítani gyermekénél a vérzést. Ha gyermekének csillapíthatatlan láza van, véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, azonnal értesítse gyermeke kezelőorvosát. Gyermeke kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF-alfa-gátló gyógyszert kapó gyermeknél és felnőttél bizonyos daganatfajták jelentkeznek. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél az átlagosnál nagyobb a limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy a leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) kialakulásának kockázata. Amennyiben gyermeke Amsparity-t kap, fokozódhat a limfóma, leukémia vagy egyéb daganat kialakulásának a kockázata. Ritkán a limfóma egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek egy részét egyidejűleg azatioprinnel, illetve merkaptopurinnal is kezelték. Közölje gyermeke kezelőorvosával, ha a gyermeke az Amsparity-vel egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint kap.
- Ezenkívül nem melanómás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha új területen károsodik a gyermeke bőre a kezelés alatt vagy azt követően, vagy a meglévő

anyajegyek vagy a károsodott területek külleme megváltozik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát.

- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek [COPD-nek] neveznek) szenvedő, TNF-alfa-gátlóval kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha gyermeke COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje gyermeke kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-alfa-gátlóval végzett kezelés megfelelő-e gyermeke számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben az Amsparity lupusszerű szindrómát okozhat. Keresse fel gyermeke kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű kiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Egyéb gyógyszerek és az Amsparity

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Amsparity együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, a betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerrel (pl. szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID) is.

Gyermeke nem kaphat Amsparity-t anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszerekkel együtt a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Az adalimumab, valamint egyéb TNF-antagonisták és az anakinra vagy abatacept egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerköcsönhatások miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

Gyermeke a terhesség megelőzése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia az Amsparity-vel történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.

Amennyiben gyermeke terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.

Az Amsparity csak akkor alkalmazható a terhesség alatt, ha az egyértelműen szükséges.

Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a szülési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesülő nőknél.

Szoptatás alatt az Amsparity alkalmazható.

Ha gyermeke a terhessége alatt Amsparity-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna, elmondja gyermeke kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi szakembereknek, hogy gyermeke a terhessége alatt Amsparity-t kapott. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Amsparity kis mértékben befolyásolhatja gyermeke gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Az Amsparity alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha a beteggel forogna a körülötte lévő tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

Az Amsparity poliszorbát 80-at tartalmaz

A készítmény 0,16 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőnként, ami 0,2 mg/ml poliszorbát 80-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének bármilyen ismert allergiája van.

Az Amsparity nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,8 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Amsparity-t?

A gyógyszert mindig a gyermeke kezelőorvosa, ápolója vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a gyermeke kezelőorvosát, ápolóját vagy gyógyszerészét. Gyermeke kezelőorvosa más hatáserősségű Amsparity-t is felírhat, ha gyermekének más adagra van szüksége.

Az Amsparity-t a bőr alá kell beadni (szubkután alkalmazás).

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekek és serdülők

2 évesnél idősebb, 10 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Entezitisszel társult artritiszben szenvedő gyermekek és serdülők

6 évesnél idősebb, 15 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

4–17 éves kor közötti, 15 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott dózisa első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően a szokásos adag 20 mg minden második héten.

4–17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott dózisa első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően a szokásos adag 40 mg minden második héten.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12–17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők

A javasolt kezdő adag 80 mg Amsparity (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet egy héttel később kezdve, minden második héten adott 40 mg követ. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Ajánlott, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

6–17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Első alkalommal 40 mg, majd két héttel később 20 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermeke kezelőorvosa 80 mg-os kezdőadagot (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később kezdve 40 mg-os adagot is felírhat.

Ezt követően a szokásos adag 20 mg minden második héten. Ha nem elég hatásos ez az adag, gyermeke kezelőorvosa heti 20 mg-ra is emelheti az adagot.

6–17 éves kor közötti, 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermekének kezelőorvosa 160 mg kezdőadagot (egy nap alatt négy 40 mg-os injekciót vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekciót adnak be), majd két héttel később 80 mg-os adagot (két 40 mg-os injekció egy napon) is felírhat.

Ezt követően a szokásos adag 40 mg minden második héten. Ha nem elég hatásos ez az adag, a gyermeke kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek és serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon), amelyet két hét múlva 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 40 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja első alkalommal 160 mg (négy 40 mg-os injekció egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 80 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

Krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitiszben szenvedő gyermekek és serdülők 2 éves kortól

2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja 20 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 40 mg kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja 40 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 80 mg kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az Amsparity-t injekcióban a bőr alá kell beadni (szubkután injekció).

Az Amsparity beadására vonatkozó részletes utasításokat „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” tartalmazza.

Ha az előírtnál több Amsparity-t alkalmazott

Ha gyermekének véletlenül az előírtnál nagyobb mennyiségű Amsparity oldatot adott be vagy gyakrabban alkalmazta az Amsparity-t, azonnal keresse fel gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és mondja el neki, hogy gyermeke a szükségesnél több készítményt kapott. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát vagy az injekciós üvegét, abban az esetben is, ha az üres.

Ha az előírtnál kevesebb Amsparity-t alkalmazott

Ha gyermekének véletlenül az előírtnál kisebb mennyiségű Amsparity oldatot adott be vagy ritkábban alkalmazta gyermekénél az Amsparity-t, azonnal keresse fel gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és mondja el neki, hogy gyermeke a szükségesnél kevesebb készítményt kapott. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát vagy az injekciós üvegét, abban az esetben is, ha az üres.

Ha elfelejtette alkalmazni az Amsparity-t

Ha elfelejtette beadni gyermekének az Amsparity injekciót, adja be a következő Amsparity adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon adja be gyermekének úgy, mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja az Amsparity alkalmazását

A döntést, hogy gyermeke abbahagyja az Amsparity alkalmazását, meg kell beszélni gyermeke kezelőorvosával. Gyermeke tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha további kérdései vannak a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Amsparity injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbi jelek közül bármelyiket észleli:

- súlyos kiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, a kézen vagy a lábon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- testmozgáskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

Közölje gyermeke kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

- fertőzésre utaló jelek és tünetek, mint láz, hányinger, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés, gyengeség- vagy fáradtságérzés, illetve köhögés;
- idegekkel kapcsolatos problémákra utaló tünetek, mint bizsergés, zsibbadás, illetve kar- vagy lábgyengeség;
- bőrrák jelei, mint egy dudor vagy egy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

Ezek a fenti jelek és tünetek az adalimumabbal kapcsolatban megfigyelt alábbi mellékhatásokat jelenthetik.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkkiütés;
- izom- vagy ízületi fájdalom.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- belfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemi szervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is);
- látászavarok;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;

- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny (véralvadékból álló szolid duzzanat);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrvizsketés;
- viszkető bőrkiütés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- ödéma (folyadékfelhalmozódás a szervezetben, ami miatt az érintett szövetek megduzzadnak);
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- opportunist (szokatlan) fertőzések (beleértve a tuberkulózist és más fertőzéseket), amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenálló képesség lecsökken;
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák, beleértve a nyirokrendszert érintő daganatokat (limfóma) és a melanómákat (egyfajta bőrrák);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózis nevű betegséggé alakulhat);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- tremor (remegés);
- neuropátia (idegkárosodás);
- sztrók;
- kettőslátás;
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőer falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);

- tüdőembólia (a tüdőt ellátó artéria elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- arcödéma (az arc feldagadása);
- epehólyag-gyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír felhalmozódása a májsejtekben);
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (immunbetegség, ami a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladásával jár);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka: 1 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- idegrendszeri betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami egy izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozó betegség);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bélperforáció (a bélfal átlyukadása);
- hepatitisz (májgyulladás);
- hepatitisz B fertőzés kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj olyan gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (életveszélyes reakció influenzaszerű tünetekkel és hólyagos kiütéssel);
- arcödéma (az arc feldagadása), amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg

- hepatosplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- a dermatomiozitisz nevű betegség súlyosbodása (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik);
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám;
- a vérsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkesszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- emelkedett bilirubinszint (májfunkciós vizsgálati eredmény).

Ritka: 1 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkesszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha a gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Amsparity-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címken/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy egyetlen Amsparity injekciós üveg szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on), maximum 30 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőszekrényből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy az injekciós üveget **30 napon belül fel kell használni vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először az injekciós üveget a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyermeke orvosát vagy gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Amsparity

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, nátrium-edetát-dihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „Az Amsparity poliszorbát 80-at tartalmaz” és „Az Amsparity nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Amsparity injekciós üveg külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Amsparity 40 mg oldatos injekció injekciós üvegenként 40 mg adalimumabot tartalmazó 0,8 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

Az Amsparity injekciós üvege üvegből készült, és tiszta, színtelen vagy nagyon halvány barna adalimumab-oldatot tartalmaz. Egy csomagolás 2 dobozt tartalmaz, mindegyikben 1 db injekciós üveg, 1 db üres, steril fecskendő, 1 db tű, 1 db injekciósüveg-adapter és 2 db alkoholos törlőkendő van dobozonként.

Az Amsparity injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Gyártó

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgium

Vagy

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Utasítások az Amsparity injekció előkészítéséhez és beadásához:

Az alábbi utasítások ismertetik az Amsparity injekció alkalmazásának módját. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót és kövesse lépésről lépésre.

Ne próbálja meg beadni gyermekének az Amsparity-t addig, amíg nem olvasta el és nem értette meg *Az alkalmazásra vonatkozó utasításokat*. Ha gyermeke kezelőorvosa, ápolója vagy gyógyszerésze úgy ítéli meg, hogy Ön képes otthon beadni az Amsparity injekciókat gyermekének, akkor meg kell tanítani Önnek az Amsparity előkészítésének és beadásának helyes módját.

Fontos, hogy beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészeivel is, hogy biztosan megértse a gyermeke Amsparity adagjára vonatkozó utasításokat. Annak érdekében, hogy ne felejtse el beadni az Amsparity-t, előre bejelölheti a beadás idejét a naptárjában. Ha kérdése van az Amsparity beadásának helyes módjával kapcsolatban, beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészeivel.

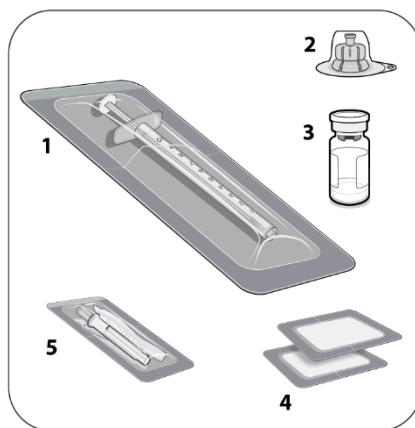
Megfelelő gyakorlás után saját maga, vagy más személy (pl. családtag, ismerős) is beadhatja az injekciót.

Amennyiben az alábbi lépések nem a leírtak szerint kerülnek végrehajtásra, szennyeződés alakulhat ki, ami gyermekénél fertőzés kialakulásához vezethet.

Az injekció nem keverhető más gyógyszerrel azonos fecskendőben vagy üvegben.

1) Előkészítés

- Győződjön meg arról, hogy ismeri az adagoláshoz szükséges megfelelő mennyiséget (térfogatot). Ha nem ismeri a mennyiséget, **ÁLLJON MEG ITT**, és további utasításokért beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészeivel!
- Szüksége lesz egy külön gyűjtőedényre, pl. olyanra, mint amit éles/szűrő eszközök esetében használnak, vagy amelyet a gondozást végző egészségügyi szakember, gyermeke orvosa, vagy a gyógyszerész tanácsol. Helyezze a gyűjtőedényt az Ön által használt munkafelületre.
- Alaposan mosson kezet.
- A csomagolásból vegyen ki egy dobozt, amely egy fecskendőt, egy injekciósüveg-adaptert, egy injekciós üveget, két alkoholos törlőkendőt és egy tűt tartalmaz. Ha egy második doboz is van a csomagolásban egy későbbi injekcióhoz, azt azonnal helyezze vissza a hűtőszekrénybe.
- Nézze meg a lejáratí időt a felhasználandó dobozon. **NE** használjon fel semmilyen eszközt a dobozon látható lejáratí idő után.
- Készítse elő az alábbi eszközöket egy tiszta felületre, de még **NE** vegye ki azokat a saját csomagolásukból.
 - egy 1 ml-es fecskendő (1)
 - egy injekciósüveg-adapter (2)
 - egy injekciós üveg Amsparity injekció gyermekgyógyászati alkalmazásra (3)
 - két alkoholos törlőkendő (4)
 - egy tű (5)



Az Amsparity egy tiszta és színtelen vagy nagyon halvány barna folyadék, amelyben nem találhatók pelyhes vagy darabos részecskék. **NE** használja fel, ha a folyadék pelyhes vagy darabos részecskéket tartalmaz.

2) Az Amsparity adagjának előkészítése a beadáshoz

Általános kezelési utasítás: **NE** dobjon ki semmilyen eszközt hulladékként mindaddig, ameddig az injekciót be nem adta.

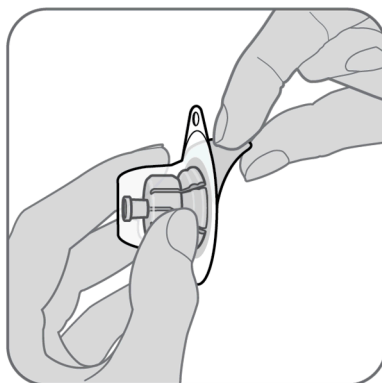
- Készítse elő a tűt úgy, hogy a csomagolás sárga fecskendőcsatlakozó (kónusz) felőli végétől részben felnyitja a csomagolást. Először csak annyira nyissa fel a csomagolást, hogy hozzáférhető legyen a sárga fecskendőcsatlakozó (kónusz). Tegye vissza a munkafelületre a csomagolást úgy, hogy annak átlátszó oldala felfelé nézzen.



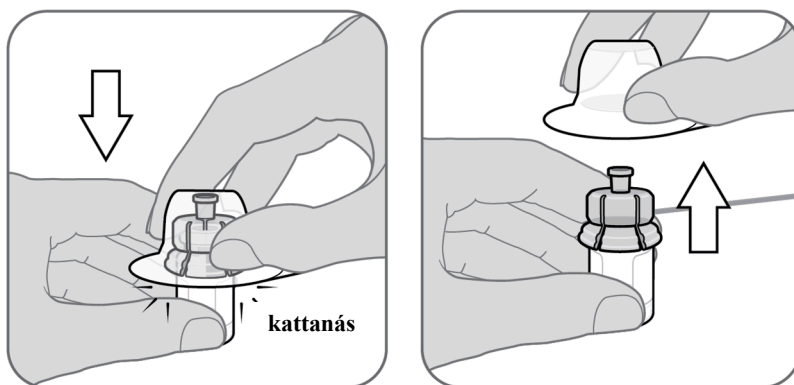
- Pattintsa le az injekciós üveg műanyag kupakját úgy, hogy látható legyen az injekciós üveg dugójának teteje.



- Az egyik alkoholos törülőkendővel törölje le az injekciós üveg dugóját. **NE** érintse meg az injekciós üveg dugóját, miután letörölte azt az alkoholos kendővel.
- Húzza le az injekciósüveg-adapter védőlapját, de ne vegye ki az adaptert.



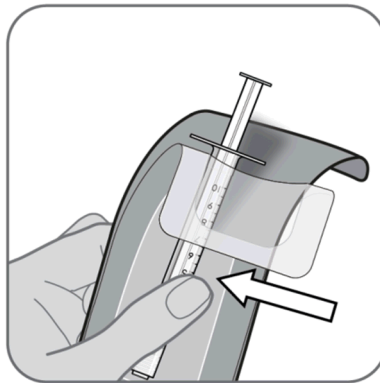
- Tartsa az injekciós üveget a dugóval felfelé.
- Mialatt az adapter még az átlátszó csomagolásban van, illessze azt az injekciós üveg dugójához és nyomja lefelé mindaddig, amíg az adapter a helyére nem pattan.
- Amikor megbizonyosodott arról, hogy az adapter csatlakozik az injekciós üveghez, húzza le a csomagolást az adapterről.
- Finoman helyezze az adapterrel ellátott injekciós üveget a tiszta munkafelületre. Vigyázzon arra, hogy ne boruljon fel. **NE** érintse meg az adaptert.



- Készítse elő a fecskendőt oly módon, hogy részlegesen lehúzza a védőlapot a csomagolás fehér dugattyú felőli végéről.
- Csak annyira húzza le az átlátszó védőlapot, hogy hozzáférhető legyen a fehér dugattyú, de ne vegye ki a fecskendőt a csomagolásból.
- Tartsa kézben a fecskendő csomagolását és **LASSAN** húzza kifelé a fehér dugattyút 0,1 ml-rel nagyobb jelzésig, mint amit az orvos rendelt. (Például, ha a rendelt adag 0,5 ml, húzza kifelé a dugattyút 0,6 ml-es jelzésig). **SOHA NE** húzza a dugattyút a 0,9 ml-es jelzésen túl, tekintet nélkül a rendelt adagra.
- A rendelt adag térfogatát egy későbbi lépésben fogja beállítani.
- **NE** húzza ki teljesen a fehér dugattyút a fecskendőből.

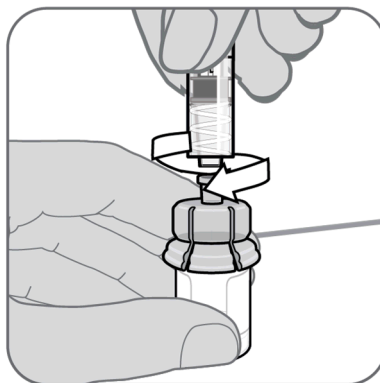
MEGJEGYZÉS:

Ha a fehér dugattyút teljesen kihúzta a fecskendőből, dobja ki a fecskendőt, és egy újabb fecskendő beszerzéséért lépjen kapcsolatba azzal a személlyel, akitől gyermeke Amsparity gyógyszerét beszerezte. **NE** próbálja visszahelyezni a fehér dugattyút a fecskendőbe.

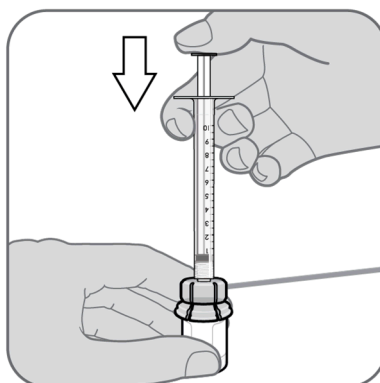


Dózis + 0,1 ml

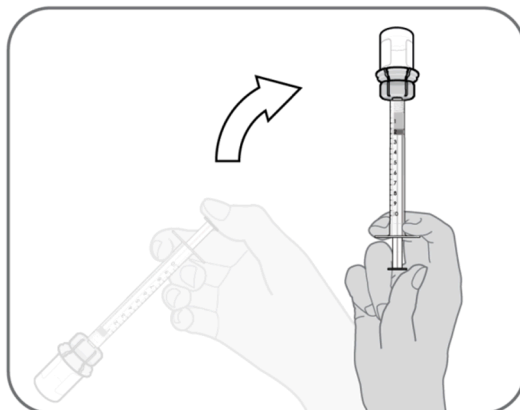
- **NE** használja a fehér dugattyút arra, hogy annál fogva vegye ki a fecskendőt a csomagolásból. Fogja meg a fecskendőt a jelzésekkel ellátott részén, és húzza ki így a csomagolásból. Soha **NE** tegye le a fecskendőt.
- Miközben szilárdan tartja az adaptert, helyezze a fecskendő csúcsát az adapterbe, és egyik kezével forgassa a fecskendőt az óramutató járásának irányába addig, amíg az nem rögzül. **NE** szorítsa rá túl erősen.



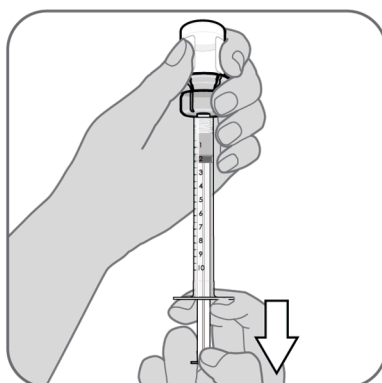
- Miközben tartja az injekciós üveget, nyomja le teljesen a fecskendő fehér dugattyúját. Ez a lépés fontos ahhoz, hogy ki lehessen mérni a megfelelő adagot.



- Tartsa teljesen lenyomva a fehér dugattyút, és fordítsa meg az injekciós üveget és a fecskendőt úgy, hogy az injekciós üveg kerüljön felülre.



- **LASSAN** húzza vissza a fehér dugattyút 0,1 ml-rel tovább, mint a rendelt adag. Ez fontos ahhoz, hogy ki lehessen mérni a megfelelő adagot. A rendelt adag térfogatát a 4. lépésben (Az adag kimérése) állítja majd be. Ha például a rendelt adag 0,5 ml, húzza vissza a fehér dugattyút a 0,6 ml-es jelzésig. Látni fogja, amint a gyógyszert tartalmazó folyadék az injekciós üvegből a fecskendőbe áramlik.



- Nyomja vissza teljesen a fehér dugattyút, hogy a gyógyszert tartalmazó folyadék visszakerüljön az injekciós üvegbe. Ezután ismételten, **LASSAN** húzza vissza a fehér dugattyút 0,1 ml-rel tovább, mint a rendelt adag. Ez a lépés fontos a megfelelő adag kiméréséhez és annak érdekében, hogy ne alakuljanak ki légbuborékok, illetve levegőzárványok a gyógyszert tartalmazó folyadékokban. A rendelt adag térfogatát a 4. lépésben (Az adag kimérése) állítja majd be.

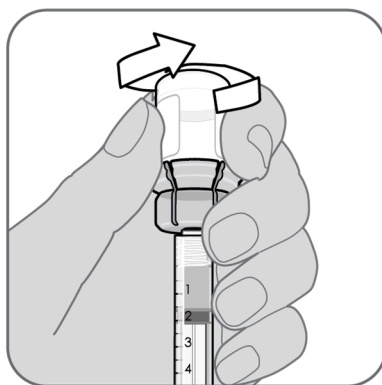


- Ha a fecskendőben lévő gyógyszeroldatban maradt légbuborékokat vagy levegőzárványokat észlel, megismételheti ezt az eljárást, összesen 3 alkalommal. **NE** rázogassa a fecskendőt.

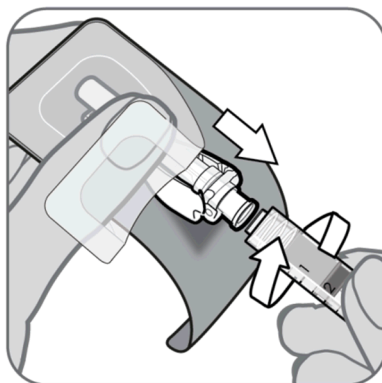
MEGJEGYZÉS:

Ha a fehér dugattyút teljesen kihúzta a fecskendőből, dobja ki a fecskendőt, és egy újabb fecskendő beszerzéséért lépjen kapcsolatba azzal a személlyel, akitől az Amsparity-t beszerezte. **NE** próbálja visszahelyezni a fehér dugattyút a fecskendőbe.

- Miközben egyik kezével továbbra is a jelzésekkel ellátott részénél fogva függőlegesen felfelé tartja a fecskendőt, távolítsa el az adaptert az injekciós üveggel együtt úgy, hogy a másik kezével lecsavarja. Győződjön meg arról, hogy az adaptert az injekciós üveggel együtt eltávolította a fecskendőről. **NE** érjen hozzá a fecskendő csúcsához.



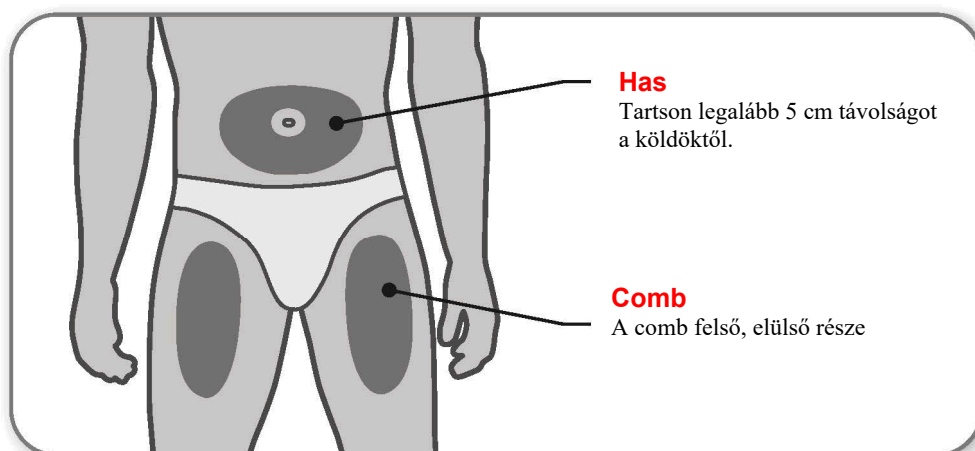
- Ha egy nagy légbuborék vagy levegőzárvány látható a fecskendő csúcsánál, **LASSAN** tolja a fehér dugattyút a fecskendőbe mindaddig, amíg folyadék nem jelenik meg a fecskendő csúcsánál. **NE** nyomja a fehér dugattyút tovább, mint a rendelt adagra vonatkozó jelzés.
- Például, ha a rendelt adag 0,5 ml, **NE** nyomja a fehér dugattyút a 0,5 ml-es jelzésnél tovább.
- Ellenőrizze le, hogy a fecskendőben maradó folyadék legalább annyi, mint a rendelt adag térfogata. Ha a megmaradt térfogat kevesebb, mint a rendelt adag térfogata, **NE** használja fel a fecskendőt, és beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészeivel.
- Szabad kezével fogja meg a tű csomagolását úgy, hogy a sárga kónusz lefelé nézzen.
- A fecskendőt csúcsával felfelé néző irányban tartva illessze a fecskendő csúcsát a tű sárga kónuszához, és csavarja a fecskendőt az ábrán látható nyíl irányába, amíg nem rögzül. A tű most már csatlakozott a fecskendőhöz.



- Húzza le a tűről a csomagolást, de **NE** távolítsa el az átlátszó tűvédő sapkát.
- Helyezze a fecskendőt a tiszta munkafelületre. Azonnal folytassa az előkészületeket az injekció beadási helyével és az adag kimérésével.

3) Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

- Válasszon ki egy helyet a combon vagy a hasfalon. **NE** válassza ugyanazt a helyet, ahol a legutóbbi injekciót beadta.
- A soron következő injekciót az utolsó injekció beadásának helyétől legalább 3 cm-es távolságra lehet beadni.

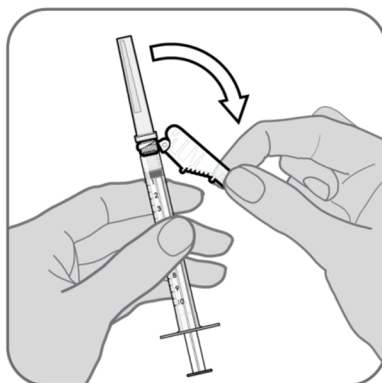


- **NE** adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr bepirosodott, véraláfutásos vagy kemény. Ezek a tünetek fertőzésre utalhatnak, így gyermeke orvosával kell beszélnie.
 - Ha gyermekének pikkelysömöre van, ne adja be az injekciót közvetlenül a bőr megemelkedett, megvastagodott, kipirult vagy pikkelyes foltjain, illetve bőrelváltozásokon keresztül.
- A fertőzés kockázatának csökkentése érdekében törölje le az injekció beadási helyét a másik alkoholos törlőkendővel. Ezt a területet **NE** érintse meg többé az injekció beadása előtt.

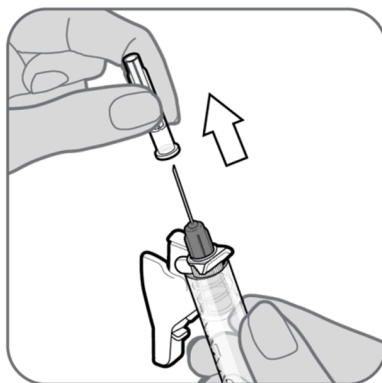
4) Az adag előkészítése

- Egyik kezével fogja meg a fecskendőt úgy, hogy a tű felfelé nézzen.

- A másik kezével húzza lefelé a rózsaszínű tűborítót a fecskendő irányába.



- Távolítsa el az átlátszó tűvédő kupakot úgy, hogy a másik kezével függőlegesen felfelé húzva leemeli a tűről.

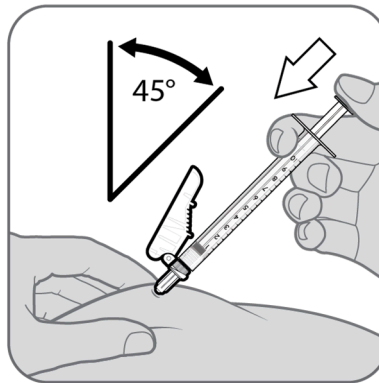


- A tű tiszta.
- **NE** érintse meg a tűt.
- Soha **NE** tegye le a fecskendőt azután, hogy eltávolította az átlátszó tűvédő kupakot.
- **NE** próbálja visszahelyezni az átlátszó tűvédő kupakot a tűre.
- Tartsa a fecskendőt szemmagasságban úgy, hogy a tű felfelé nézzen, annak érdekében, hogy egyértelműen láthassa benne lévő mennyiséget. Ügyeljen arra, hogy a gyógyszert tartalmazó folyadék ne fröccsenjen a szemébe.
- Ellenőrizze újból a rendelt gyógyszer mennyiséget.
- Nyomja a fehér dugattyút finoman a fecskendőbe mindaddig, amíg a fecskendőben a rendelt folyadékmennyiség marad. A felesleges folyadék kifolyhat a tűből, miközben nyomja a fehér dugattyút. **NE** törölje le a tűt vagy a fecskendőt.

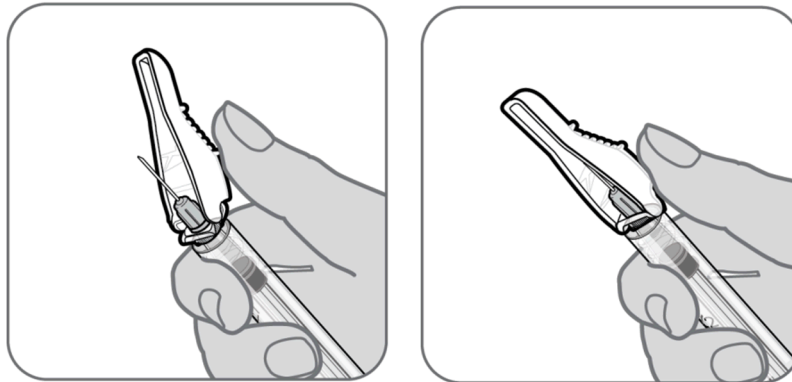
5) Az Amsparity beadása

- A szabad kezével finoman fogja meg a letisztított bőrfelületet és tartsa erősen.
- A másik kezével tartsa a fecskendőt 45 fokos szögben a bőrfelülethez.
- Egy gyors, rövid mozdulattal nyomja be teljesen a tűt a bőrbe.
- Engedje ki kezéből a bőrt.
- Lassú és állandó nyomással tolja be a fehér dugattyút a folyékony gyógyszer beadásához, amíg a fecskendő ki nem ürül.
- Amikor a fecskendő kiürül, távolítsa el a tűt a bőrből, gondosan ügyelve arra, hogy ugyanolyan szögben húzza ki, mint amilyen szögben beleszúrta.

- Ellenőrizze, hogy gyermeke gyógyszere teljesen kiürült az előretöltött fecskendőből.



- Finoman hajtsa vissza a tűre a rózsaszín tűborítót és pattintsa a helyére, majd tegye a fecskendőt a tűvel együtt a munkafelületre. **NE** helyezze vissza a tűre az átlátszó tűvédő kupakot.



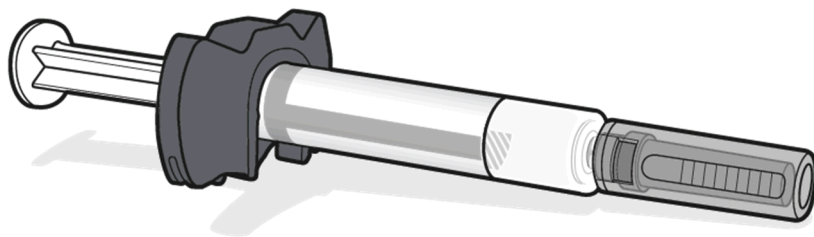
- Nyomjon egy gézdarabot 10 másodpercig az injekció beadási helyére. Enyhe vérzés előfordulhat. **NE** dörzsölje az injekció beadási helyét. Ha kívánja, fedje sebtapasszal a helyet.

6) Az alkalmazott eszközök eldobása

- Szüksége lesz egy külön gyűjtőedényre, pl. olyanra, mint amit éles/szűrő eszközök esetében használnak, vagy amelyet a gyermeke orvosa, ápolója vagy a gyógyszerész tanácsol.
- Helyezze a fecskendőt a tűvel, az injekciós üveggel és az injekciósüveg-adapterrel egy külön az éles/szűrő eszközök számára fenntartott gyűjtőedénybe. **NE** helyezze ezeket az eszközöket a szokásos háztartási hulladék közé!
- A fecskendőt, a tűt, az injekciós üveget és az adaptert TILOS újból felhasználni!
- A külön gyűjtőedényt gyermekek elől elzárva kell tartani.
- Az összes többi felhasznált eszközt dobja ki a szokásos háztartási hulladékkal.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab



Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy betegkártyát is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit az Amsparity alkalmazása előtt és az Amsparity-vel történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Amsparity és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Amsparity alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Amsparity-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Amsparity-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Amsparity és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Amsparity hatóanyaga az adalimumab, ami a szervezet immunrendszerének (védekező rendszerének) a működését befolyásolja.

Az Amsparity az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére javallott:

- reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis);
- gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis);
- az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritis) gyermekkorban;
- a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika);
- spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis);
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritis pszoriatika);
- pikkelysömör (pszoriázis);
- gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva);
- a bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség);
- nem fertőzőes eredetű, kifekélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza); valamint
- nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz).

Az Amsparity hatóanyaga, az adalimumab egy monoklonális antitest. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrozis faktor (TNF-alfa) nevű fehérje, amely az immunrendszer működésében (védekező rendszerében) vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF-alfához való kötődéssel az Amsparity gátolja annak hatását és így csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

Az Amsparity alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére. Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos, aktív reumatoid arthritiszben szenved, azt először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, például metotrexáttal javasolt kezelni. Ha nem használnak eléggé ezek a gyógyszerek a reumatoid arthritisz kezelésében, akkor Amsparity-t fog kapni.

Az Amsparity alkalmazható súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is.

Az Amsparity lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc- és csontkárosodást és javíthatja a fizikai funkciót.

Az Amsparity-t általában metotrexáttal együtt alkalmazzák. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben az Amsparity önállóan is alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz

A poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége, amely rendszerint gyermekkorban jelentkezik először.

Az Amsparity alkalmazható 2–17 éves gyermekeknél és serdülőknél a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz kezelésére. A betegek először egyéb, a betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fognak a betegek a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz kezelésére Amsparity-t kapni.

Gyermekekori entezitisszel társult arthritisz

A gyermekekori entezitisszel társult arthritisz egy gyulladásos betegség, mely az ízületeket és azokat a helyeket érinti, ahol az inak a csontokra tapadnak.

Az Amsparity alkalmazható 6–17 éves korban a gyermekekori entezitisszel társult arthritisz kezelésére. Gyermeke először más, a betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke az entezitisszel társult arthritisz kezelésére Amsparity-t kapni.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritisz

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

Az Amsparity alkalmazható felnőtteknél ezen betegségek kezelésére. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Amsparity-t kapni.

Artritisz pszoriátika

Az artritisz pszoriátika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

Az Amsparity alkalmazható a felnőttkori artritisz pszoriátika kezelésére. Az Amsparity lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc- és csontkárosodást és javíthatja a fizikai funkciót.

Plakkos pszoriázis felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis olyan gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körömöket is érintheti a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termelődéséhez vezet.

Az Amsparity alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére. Az Amsparity alkalmazható továbbá a súlyos plakkos pszoriázis kezelésére 4–17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem voltak elég hatásosak vagy nem alkalmazhatók.

Hidradenitisz szuppuratíva felnőtteknél és serdülőknél

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy hosszú ideig tartó és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti gócok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, pl. a mell alatt, a hónaljban, a combok belső felszínén, a lágyékon és a fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

Az Amsparity hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek, valamint serdülők és a 12 évesnél idősebb gyermekek kezelésére alkalmazható. Az Amsparity csökkentheti a csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem használnak eléggé ezek a gyógyszerek, akkor Amsparity-t fog kapni.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség a belek gyulladásos betegsége.

Az Amsparity alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek, valamint 6–17 éves gyermekek és serdülők kezelésére.

Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Amsparity-t kap a Crohn-betegség okozta jelek és tünetek enyhítése céljából.

Kolitisz ulceróza felnőtteknél és gyermekeknél

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

Az Amsparity alkalmazható közepesen súlyos – súlyos felnőttkori kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek és 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdhetik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Amsparity-t kapni.

Felnőtt- és gyermekkori, nem fertőzőes eredetű uveitisz

A nem fertőzőes eredetű uveitisz olyan gyulladásos betegség, amely a szem bizonyos részeit érinti. A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. Az Amsparity ezt a gyulladást csökkenti.

Az Amsparity az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

- felnőtteknél a nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem hátsó részét (szemfeneket) érinti;
- 2 évesnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

Először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Amsparity-t kapni.

2. Tudnivalók az Amsparity alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Amsparity-t

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist, vérmérgezést (szepszist) vagy az opportunist fertőzéseket (szokatlan fertőzés, amely a legyengült immunrendszer miatt következik be). Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például a láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt vagy jelenleg is súlyos szívproblémája van (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Amsparity alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fontos, hogy Ön és a kezelőorvosa feljegyezze a gyógyszer pontos nevét és a gyártási tétel számát.

Allergiás reakciók

- Ha allergiás reakciója van olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, sípoló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza az Amsparity-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha fertőzése van, beleértve a hosszan tartó vagy a helyi fertőzést is (pl. lábszárfekély), az Amsparity alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Az Amsparity-kezelés alatt könnyebben kaphat meg fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek, és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, a gombák, az élősködők vagy a baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunist (szokatlan fertőző organizmusok által okozott) fertőzések és a vérmérgezés (szepszis). Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa javasolhatja az Amsparity alkalmazásának ideiglenes leállítását.

Tuberkulózis

- Adalimumabbal kezelt betegeknél tuberkulózis kialakulását észlelték, ezért az Amsparity-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja Önnél a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Ebbe beletartozik a részletes orvosi kórelőzményének elemzése és a megfelelő szűrővizsgálatok (mint pl. mellkasröntgen-vizsgálat és tuberkulin teszt) elvégzése. A betegkártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt.
- A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
- Ha a tuberkulózis tünetei (pl. nem múló köhögés, testtömegcsökkenés, levertség, enyhe hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.

Utazás/kiújuló fertőzés

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen élt vagy olyan területre utazott, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokciidioidomikózis vagy blasztomikózis helyi, járványos betegségeként jelen van (előfordul).
- Közölje kezelőorvosával, ha a kórelőzményében visszatérő fertőzés szerepel, vagy egyéb olyan állapot áll fenn, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.
- Az Amsparity-kezelés ideje alatt különös figyelmet kell fordítani a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Hepatitisz B vírus

- Figyelmeztesse kezelőorvosát arra, ha a hepatitisz B vírus (HBV) hordozója, aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy HBV fertőzés veszélye fenyegetheti. Kezelőorvosának HBV vizsgálatot kell végeznie Önnél. Az adalimumab a vírushordozó személyekben ismét aktiválhatja a HBV fertőzést. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV fertőzés ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 év feletti életkor

- Ha Ön 65 évesnél idősebb, az Amsparity-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. Önnél és kezelőorvosánál az Amsparity-kezelés ideje alatt különös figyelmet kell fordítani a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Amsparity-kezelésben részesül. Kezelőorvosa javasolhatja az Amsparity alkalmazásának ideiglenes leállítását.

Demielinizációval járó betegség

- Ha demielinizációval járó (az idegrostok velőshüvelyét, azaz szigetelő rétegét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) betegségben szenved vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy az Amsparity-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos oltóanyagok élő, de legyengített formában tartalmazzák a kórokozó baktériumokat vagy vírusokat, melyek fertőzéseket okozhatnak, és nem adhatók az Amsparity-kezelés alatt. Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával. Javasolt, hogy a gyermekek – ha lehetséges – az Amsparity-kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást megkapjanak. Ha a terhessége alatt Amsparity-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően akár öt hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja a kisbaba kezelőorvosának, illetve az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Amsparity-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy a kisbabának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha súlyos szívbetegsége volt, vagy jelenleg is van. Ha enyhe szívelégtelensége van és Amsparity-kezelésben részesül, a szívelégtelenség állapotát a kezelőorvosának szorosan követnie kell. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj vagy lábdagadás), azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elegendő olyan vérsejtet, melyek leküzdénék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Ha nem múló láza van, vagy könnyen alakul ki véraláfutása vagy vérzik, vagy nagyon sápadtnak tűnik, azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF-alfa-gátló gyógyszert kapó gyermeknél és felnőttél bizonyos daganatfajták jelentkeznek. A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél az átlagosnál nagyobb a limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy a leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) kialakulásának kockázata. Amennyiben Amsparity-t kap, fokozódhat a limfóma, leukémia vagy egyéb daganat kialakulásának a kockázata. Ritkán a limfóma egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek egy részét egyidejűleg azatioprinnel, illetve merkaptopurinnal is kezelték. Közölje kezelőorvosával, ha az Amsparity-vel egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint kap.
- Ezenkívül nem melanómás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha új területen károsodik a bőr a kezelés alatt vagy azt követően, vagy a meglévő anyajegyek vagy a károsodott területek külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek [COPD-nek] neveznek) szenvedő, TNF-alfa-gátlóval kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-alfa-gátlóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben az Amsparity lupusszerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű kiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Egyéb gyógyszerek és az Amsparity

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Amsparity együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, a betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerrel (pl. szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID) is.

Nem kaphat Amsparity-t anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszerekkel együtt a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Az adalimumab, valamint egyéb TNF-antagonisták és az anakinra vagy abatacept egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerkölsönhatások miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

A terhesség megelőzése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia az Amsparity-vel történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.

Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.

Az Amsparity csak akkor alkalmazható a terhesség alatt, ha az egyértelműen szükséges.

Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesülő nőknél.

Szoptatás alatt az Amsparity alkalmazható.

Ha a terhessége alatt Amsparity-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna, elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi szakembereknek, hogy a terhessége alatt Amsparity-t kapott. A védőoltásokról a további információkat lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Amsparity kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Az Amsparity alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha a beteggel forogna a körülötte lévő tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

Az Amsparity poliszorbát 80-at tartalmaz

A készítmény 0,16 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőnként, ami 0,2 mg/ml poliszorbát 80-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen ismert allergiája van.

Az Amsparity nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,8 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Amsparity-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa más hatáserősségű Amsparity-t is felírhat, ha más adagra van szüksége.

Az Amsparity-t a bőr alá kell beadni (szubkután alkalmazás).

Reumatoid arthritisben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritisben és pszoriázisos arthritisben szenvedő felnőttek

A gyógyszer szokásos adagja reumatoid arthritisben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) és pszoriázisos arthritisben szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetenként egy adagban alkalmazva.

Reumatoid arthritisben az Amsparity alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem ítéli megfelelőnek, abban az esetben az Amsparity önállóan is alkalmazható.

Ha reumatoid arthritisze van és az Amsparity alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisben szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

2 évesnél idősebb, 10 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

Az Amsparity ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Entezitisszel társult arthritisben szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

6 évesnél idősebb, 15 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

Az Amsparity ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Pszoriázisban szenvedő felnőttek

A pikkelysömörben szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdőadag utáni első héttől kezdve. Addig kell folytatnia az Amsparity alkalmazását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

4–17 éves kor közötti, 15 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott dózisa első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően a szokásos adag 20 mg minden második héten.

4–17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott dózisa első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően a szokásos adag 40 mg minden második héten.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

A hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 160 mg (négy 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két-két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), melyet két héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg dózissal folytassa, kezelőorvosának utasítása szerint. Ajánlott, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12–17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők

A javasolt kezdő adag 80 mg Amsparity (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet egy héttel később kezdve, minden második héten adott 40 mg követ. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Ajánlott, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegségben a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később kezdve 40 mg minden második héten. Ha gyorsabb hatás szükséges, akkor kezelőorvosa 160 mg-ra növelheti a kezdőadagot (ez esetben egy nap alatt négy 40 mg-os injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek két-két 40 mg-os injekciót), majd 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció egy napon) adnak Önnek. A továbbiakban 40 mg-ot kap minden második héten. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

6–17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Első alkalommal 40 mg, majd két héttel később 20 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, akkor kezelőorvosa 80 mg kezdőadagot (egy nap alatt két 40 mg-os injekció), majd két héttel későbbi kezdéssel 40 mg-os adagot is felírhat.

Ezt követően a szokásos adag 20 mg minden második héten. Attól függően, hogy hogyan reagál, a kezelőorvos heti 20 mg-ra is emelheti az adagot.

6–17 éves kor közötti, 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, akkor kezelőorvosa 160 mg kezdőadagot (egy nap alatt négy 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekció), majd két héttel később 80 mg-os (két 40 mg-os injekció egy napon) adagot is felírhat.

Ezt követően a szokásos adag 40 mg minden második héten. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulcerózában az Amsparity szokásos kezdő adagja 160 mg (egy nap alatt négy 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekció), majd 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon) két héttel később, majd ezt követően 40 mg minden második héten. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek és serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon), amelyet két hét múlva 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 40 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja első alkalommal 160 mg (négy 40 mg-os injekció egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 80 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

Nem fertőzőes eredetű uveitiszben szenvedő felnőttek

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitiszben) szenvedő felnőtteknél a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd egy héttel a kezdőadag után kezdve 40 mg minden második héten beadva. Addig kell folytatnia az Amsparity alkalmazását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Nem fertőzőes eredetű uveitiszben kortikoszteroidok- vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adhatók az Amsparity-vel egyidejűleg. Az Amsparity önmagában is alkalmazható.

Krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitiszben szenvedő gyermekek és serdülők 2 éves kortól

2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja 20 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja 40 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az Amsparity-t injekcióban a bőr alá kell beadni (szubkután injekció).

Az Amsparity beadására vonatkozó részletes utasításokat a betegtájékoztató végén lévő „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című rész tartalmazza.

Ha az előírtnál több Amsparity-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban alkalmazta az Amsparity-t, azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és mondja el neki, hogy a szükségesnél több készítményt kapott. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, abban az esetben is, ha az üres.

Ha elfelejtette alkalmazni az Amsparity-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Amsparity adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja az Amsparity alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja az Amsparity alkalmazását, meg kell beszélnie a kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Amsparity injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbi jelek közül bármelyiket észleli:

- súlyos kiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, a kézen vagy a lábon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

- fertőzésre utaló jelek és tünetek, mint láz, hányinger, sebek, fogászati problémák, vizeletkor jelentkező égő érzés, gyengeség- vagy fáradtságérzés, illetve köhögés;
- idegekkel kapcsolatos problémákra utaló tünetek, mint bizsergés, zsibbadás, illetve kar- vagy lábgyengeség;
- bőrrák jelei, mint egy dudor vagy egy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

Ezek a fenti jelek és tünetek az adalimumabbal kapcsolatban megfigyelt alábbi mellékhatásokat jelenthetik.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);

- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izom- vagy ízületi fájdalom.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemi szervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is);
- látászavarok;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny (véralvadékból álló szolid duzzanat);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikka-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkiütés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;

- ödéma (folyadékfelhalmozódás a szervezetben, ami miatt az érintett szövetek megduzzadnak);
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- opportunist (szokatlan) fertőzések (beleértve a tuberkulózist és más fertőzéseket), amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenálló képesség lecsökken;
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák, beleértve a nyirokrendszert érintő daganatokat (limfóma) és a melanómákat (egyfajta bőrrák);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózis nevű betegséggént jelentkezik);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- tremor (remegés);
- neuropátia (idegkárosodás);
- sztrók;
- kettőslátás;
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- zsákyszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó artéria elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- arcödéma (az arc feldagadása);
- epehólyag-gyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír felhalmozódása a májsejtekben);
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózusz (immunbetegség, ami a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladásával jár);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka: 1 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- idegrendszeri betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami egy izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozó betegség);
- szívleállás;

- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bélperforáció (a bélfal átlyukadása);
- hepatitisz (májgyulladás);
- hepatitisz B fertőzés kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj olyan gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (életveszélyes reakció influenzaszerű tünetekkel és hólyagos kiütéssel);
- arcödéma (az arc feldagadása), amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilas bőrkiütés).

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg

- hepatosplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- a dermatomiozitisz nevű betegség súlyosbodása (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik);
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám;
- a vérzsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- emelkedett bilirubinszint (májfunkciós vizsgálati eredmény).

Ritka: 1 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Amsparity-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buborékcsoomagoláson/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy egyetlen Amsparity előretöltött fecskendő szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on), maximum 30 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőszekrényből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt **30 napon belül fel kell használni vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Amsparity

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, dinátrium-edetát-dihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „Az Amsparity poliszorbát 80-at tartalmaz” és „Az Amsparity nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Amsparity előretöltött fecskendő külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 40 mg adalimumabot tartalmazó 0,8 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

Az Amsparity előretöltött fecskendő üvegből készült, és tiszta, színtelen vagy nagyon halvány barna adalimumab-oldatot tartalmaz. Csomagolási egységek: 1, 2, 4 vagy 6 előretöltött fecskendő, 2 (1 tartalék), 2, 4 vagy 6 alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az Amsparity injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Gyártó

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgium

Vagy

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Amsparity (adalimumab)

40 mg

Egyadagos előretöltött fecskendő szubkután injekcióban való beadásra

Tartsa meg a betegtájékoztatót. Ezek az utasítások lépésről lépésre bemutatják, hogyan kell előkészíteni és beadni az injekciót.

Az Amsparity előretöltött fecskendő hűtőszekrényben, 2°C – 8°C között tárolandó.

A közvetlen napfénytől való védelem érdekében az Amsparity előretöltött fecskendő felhasználásig az eredeti dobozban tárolandó.

Szükség esetén, például utazáskor, az Amsparity előretöltött fecskendő szobahőmérsékleten legfeljebb 30°C fokon, legfeljebb 30 napig tárolható.

Az Amsparity, az injekció mellé adott eszközök és minden egyéb gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az Amsparity injekció eldobható, egyszer használatos, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba, amely egyetlen adag gyógyszert tartalmaz.

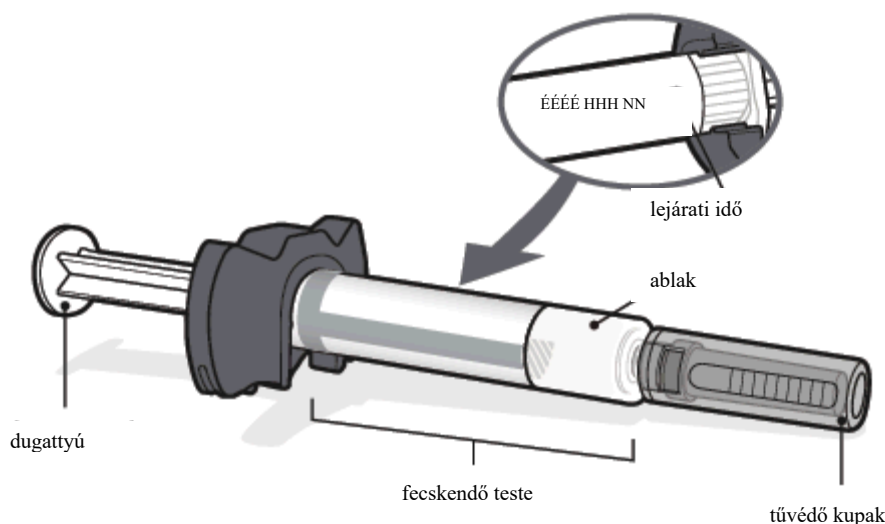
Ne próbálja meg beadni magának az Amsparity-t addig, amíg nem olvasta el és nem értette meg *Az alkalmazásra vonatkozó utasításokat*. Ha kezelőorvosa ápolója vagy gyógyszerésze úgy ítéli meg, hogy Ön képes otthon beadni az Amsparity injekciókat, akkor meg kell tanítani Önnök az Amsparity előkészítésének és beadásának helyes módját.

Fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével is, hogy biztosan megértse az Amsparity adagjára vonatkozó utasításokat. Annak érdekében, hogy ne felejtse el beadni az Amsparity-t, előre bejelölheti a beadás idejét a naptárjában. Ha Önnök vagy gondozójának kérdése van az Amsparity beadásának helyes módjával kapcsolatban, beszéljen kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével. Megfelelő betanítás után az Amsparity injekciót beadhatja magának a beteg vagy egy gondozó.

1. Szükséges eszközök

- Az alábbi eszközökre lesz szüksége minden egyes Amsparity injekció esetén. Keressen egy tiszta, vízszintes felületet, ahova elhelyezheti az eszközöket.
 - 1 db Amsparity előretöltött fecskendő tálcában, a dobozból
 - 1 db alkoholos törlőkendő, a dobozból
 - 1 db vattapamacs vagy gézlap (nem tartalmazza az Amsparity doboza)
 - éles/szűrő eszközök számára alkalmas gyűjtőedény (nem tartalmazza az Amsparity doboza)

Fontos: ha az Amsparity előretöltött fecskendővel vagy a gyógyszerével kapcsolatban bármilyen kérdése van, beszéljen kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.



2. Előkészületek

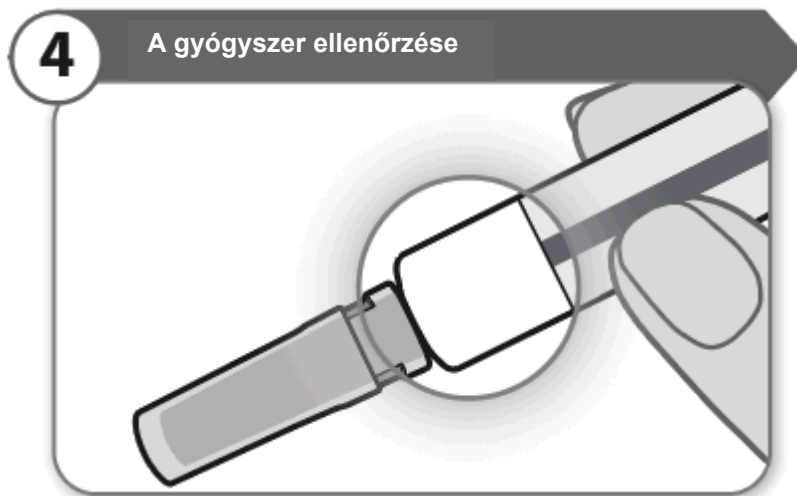
- Vegye ki az Amsparity dobozát a hűtőszekrényből.
- Nyissa ki a dobozt, és vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó tálcát.
- Ellenőrizze a dobozt és a tálcát, és **ne** használja, ha:
 - a lejáratí idő elmúlt;
 - megfagyott és felolvadt;
 - leejtették, még ha sértetlennek tűnik is;
 - több mint 30 napja kivették a hűtőszekrényből;
 - sérültnek tűnik;
 - az új doboz lezárása nem ép.
- Ha bármelyik fenti körülmény előfordul, akkor a használt fecskendőkhöz hasonló módon dobja ki az előretöltött fecskendőt. Új előretöltött fecskendőt kell használnia injekciójának a beadásához.
- Mosson kezét szappanos vízzel, és szárítsa meg teljesen.

Ha kérdése van a gyógyszerrel kapcsolatban, beszéljen kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.



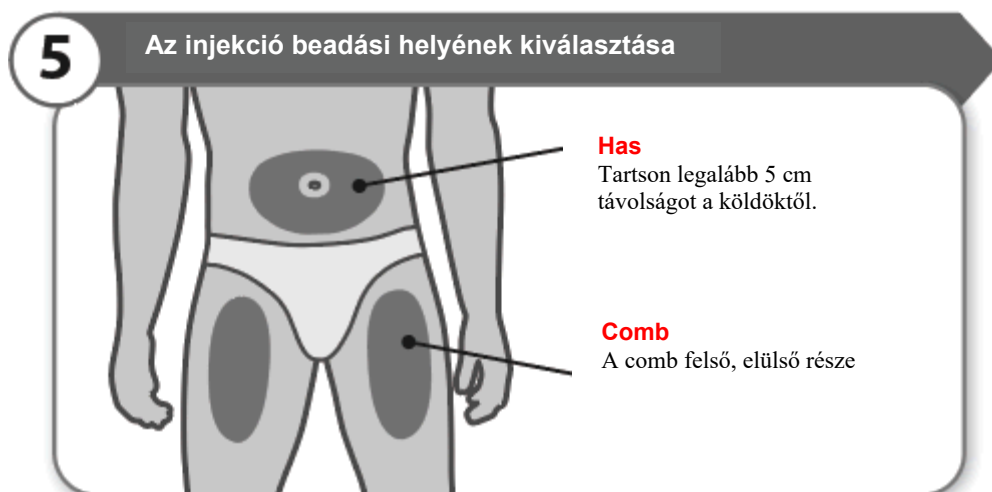
- Húzza le a tálcá zárópapírját.
- Vegyen ki 1 db előretöltött fecskendőt a tálcáról, és helyezze vissza a hűtőszekrénybe a fel nem használt előretöltött fecskendőket az eredeti dobozban.
- **Ne** használja fel a fecskendőt, ha sérültnek tűnik.
- Az előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből kivéve azonnal fel lehet használni.
- A szobahőmérsékletre melegedett előretöltött fecskendő csökkentheti a csípő vagy kellemetlen érzést beadáskor. A beadás előtt hagyja az előretöltött fecskendőt közvetlen napfénytől védve 15-30 perc alatt szobahőmérsékletre melegedni.
- **Ne** vegye le a tűvédő kupakot az előretöltött fecskendőről, amíg fel nem készült a beadásra.

Az előretöltött fecskendőt mindig a fecskendő testénél fogja meg, hogy elkerülje a károsodását.



- Gondosan vizsgálja meg a gyógyszert az ablakon keresztül.
- Óvatosan döntse előre és hátra az előretöltött fecskendőt a gyógyszer ellenőrzéséhez.
- **Ne rázza fel** az előretöltött fecskendőt. A rázás károsíthatja a gyógyszert.
- Győződjön meg róla, hogy az előretöltött fecskendő tiszta és szintelen vagy nagyon halvány barna gyógyszert tartalmaz, amelyben nem találhatók pelyhes vagy darabos részecskék. Normális, ha egy vagy több légbuborékot lát az ablakban. **Ne próbálja meg eltávolítani a buborékokat.**

Ha kérdése van a gyógyszerrel kapcsolatban, beszéljen kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.

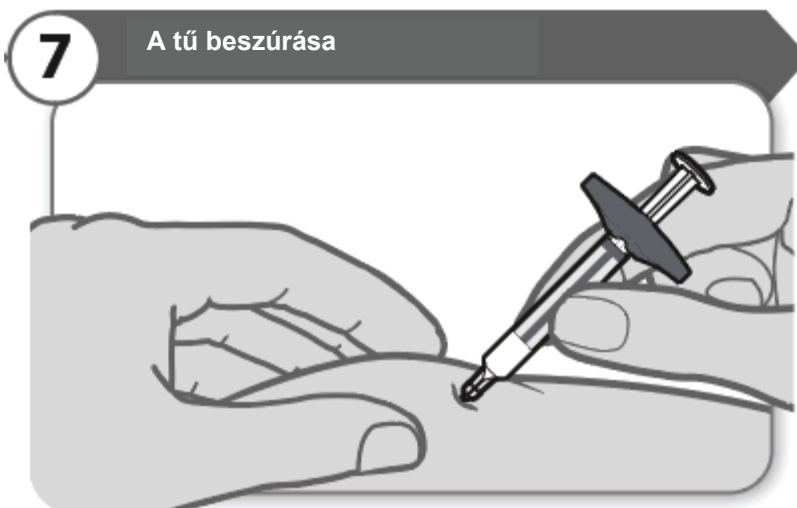


- Minden alkalommal, amikor beadja az injekciót magának, válasszon másik beadási helyet.
- **Ne adja be** az injekciót csontos területeken, illetve véralfutásos, kipirult, fájdalmas (érzékeny) vagy megkeményedett bőrfelületen. Kerülje a beadást a heges vagy terhességi csíkokkal rendelkező területeken.
 - Ha pikkelysömöre van, ne adja be az injekciót közvetlenül a bőr megemelkedett, megvastagodott, kipirult vagy pikkelyes foltjain, illetve bőrelváltozásokon keresztül.

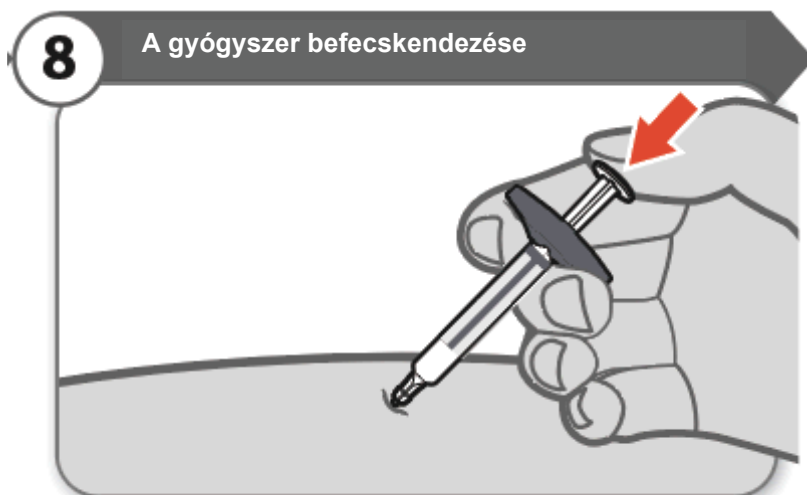
- Ne adja be ruhán keresztül az injekciót.
- Törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törlőkendővel.
- Hagyja, hogy az injekció beadási helye megszáradjon.



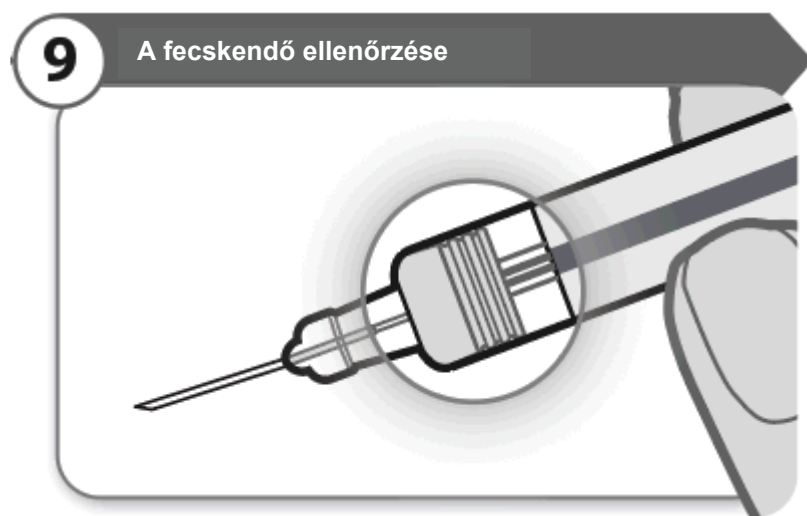
- Az előretöltött fecskendőt a testénél fogva tartsa. Óvatosan, egyenes és magától kifelé irányuló mozdulattal, húzza le a tűvédő kupakot, amikor készen áll az injekció beadására.
 - Normális, ha lát néhány gyógyszerceppet a tű végén a tűvédő kupak eltávolítása után.
 - Dobja ki a tűvédő kupakot az éles/szűrő eszközök számára alkalmas gyűjtőedénybe.
- Megjegyzés:** Legyen óvatos az előretöltött fecskendő kezelésekor, hogy elkerülje a véletlen tűszúrásos sérüléseket.



- Óvatosan csípjen össze egy bőrredőt a megtisztított injekcióbeadási területen.
- Szúrja be a tűt teljes mélységében a bőrbe, 45 fokos szögben, amint az ábra mutatja.
- A tű beszúrása után engedje el az összecsípett bőrt.
- **Fontos:** Ne szúrja be kétszer ugyanazt a tűt a bőrbe. Ha a tű már be van szúrva a bőrbe, de Ön meggondolja magát az injekciózás helyét illetően, akkor ki kell cserélnie az előretöltött fecskendőt.



- Lassú és állandó nyomással tolja be a dugattyút teljes hosszában, amíg a fecskendő teste ki nem ürül.
- **Megjegyzés:** Javasolt, hogy az előretöltött fecskendőt további 5 másodpercig tartsa a bőrbe szúrva, miután a dugattyút teljesen benyomta. Általában 2-5 másodpercig van szükség az adag bejuttatásához.
- Húzza ki a tűt ugyanabban a szögben tartva, ahogy bevezette.



- Ellenőrizze, hogy a gyógyszer teljesen kiürült az előretöltött fecskendőből.
- **Soha ne szűrje be újra a tűt.**
- **Soha ne helyezze vissza a védőkupakot a tűre.**
- **Megjegyzés:** Ha a szürke ütköző nincs a bemutatott helyzetben, akkor előfordulhat, hogy nem adta be az összes gyógyszert. Azonnal beszéljen a kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.

10**A használt fecskendő kidobása**

- Azonnal dobja ki a fecskendőt, ahogyan arra kezelőorvosa, ápolója vagy gyógyszerésze utasította, valamint a helyi egészségügyi és biztonsági jogszabályoknak megfelelően.

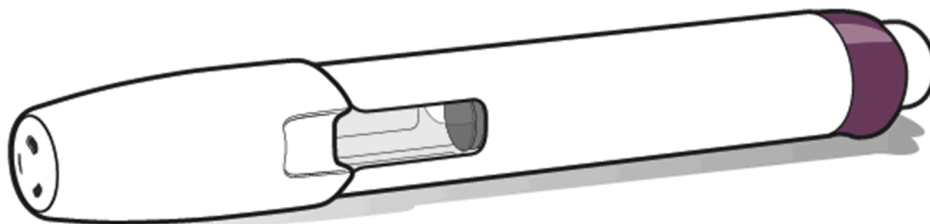
11**Az injekció beadása után**

- Figyelje meg alaposan a beadási helyet. Ha vért lát, pár másodpercre enyhén nyomjon rá egy vattapamacsot vagy gézlapot az injekcióbeadás helyére.
 - **Ne** dörzsölje a beadási helyet.
- Megjegyzés:** A fel nem használt fecskendőket tartsa a hűtőszekrényben, az eredeti dobozban.

Tekintse át a következőt:

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára
Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab



Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy betegkártyát is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit az Amsparity alkalmazása előtt és az Amsparity-vel történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Amsparity és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Amsparity alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Amsparity-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Amsparity-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Amsparity és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Amsparity hatóanyaga az adalimumab, ami a szervezet immunrendszerének (védekező rendszerének) működését befolyásolja.

Az Amsparity az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére javallott:

- reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritisz);
- gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz);
- az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritisz) gyermekkorban;
- a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika);
- spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz);
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritisz pszoriatika);
- pikkelysömör (pszoriázis);
- gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva);
- a bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség);
- nem fertőzőes eredetű, kifeléelyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza); valamint
- nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz).

Az Amsparity hatóanyaga, az adalimumab egy monoklonális antitest. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrosis faktor (TNF-alfa) nevű fehérje, amely az immunrendszer (védekező rendszer) működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF-alfához való kötődéssel az Amsparity gátolja annak hatását és így csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

Az Amsparity alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére. Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos, aktív reumatoid arthritiszben szenved, azt először más, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, például metotrexáttal javasolt kezelni. Ha nem használnak eléggé ezek a gyógyszerek a reumatoid arthritisz kezelésében, akkor Amsparity-t fog kapni.

Az Amsparity alkalmazható súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is.

Az Amsparity lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc- és csontkárosodást és javíthatja a fizikai funkciót.

Az Amsparity-t általában metotrexáttal együtt alkalmazzák. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben az Amsparity önállóan is alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz

A poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége, mely rendszerint gyermekkorban jelentkezik először.

Az Amsparity alkalmazható 2–17 éves gyermekeknél és serdülőknél a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz kezelésére. A betegek először más, a betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fognak a betegek a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz kezelésére Amsparity-t kapni.

Gyermeckori entezitisszel társult arthritisz

A gyermeckori entezitisszel társult arthritisz egy gyulladásos betegség, mely az ízületeket és azokat a helyeket érinti, ahol az ínak a csontokra tapadnak.

Az Amsparity alkalmazható 6–17 éves korban a gyermeckori entezitisszel társult arthritisz kezelésére. Gyermek először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke az entezitisszel társult arthritisz kezelésére Amsparity-t kapni.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritisz

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

Az Amsparity alkalmazható felnőtteknél ezen betegségek kezelésére. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritiszben szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Amsparity-t kapni.

Artritisz pszoriatika

Az artritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

Az Amsparity alkalmazható a felnőttkori artritisz pszoriatika kezelésére. Az Amsparity lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc- és csontkárosodást és javíthatja a fizikai funkciót.

Plakkos pszoriázis felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis olyan gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körömöket is érintheti a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termelődéséhez vezet.

Az Amsparity alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére. Az Amsparity alkalmazható továbbá a súlyos plakkos pszoriázis kezelésére 4–17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem voltak elég hatásosak vagy nem alkalmazhatók.

Hidradenitisz szuppuratíva felnőtteknél és serdülőknél

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy hosszú ideig tartó és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti gócok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, pl. a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

Az Amsparity hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek, valamint serdülők kezelésére alkalmazható 12 éves kortól. Az Amsparity csökkentheti a csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem használnak eléggé ezek a gyógyszerek, akkor Amsparity-t fog kapni.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség a belek gyulladásos betegsége.

Az Amsparity alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek, valamint 6–17 éves gyermekek kezelésére.

Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Amsparity-t kap a Crohn-betegség okozta jelek és tünetek enyhítése céljából.

Kolitisz ulceróza felnőtteknél és gyermekeknél

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

Az Amsparity alkalmazható közepesen súlyos – súlyos felnőttkori kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek és 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdhetik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Amsparity-t kapni.

Felnőtt- és gyermekkori, nem fertőzőes eredetű uveitisz

A nem fertőzőes eredetű uveitisz olyan gyulladásos betegség, amely a szem bizonyos részeit érinti. A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. Az Amsparity ezt a gyulladást csökkenti.

Az Amsparity az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

- felnőttéknél a nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem hátsó részét (szemfeneket) érinti;
- 2 évesnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

Először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Amsparity-t kapni.

2. Tudnivalók az Amsparity alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Amsparity-t

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist, vérmérgezést (szepszist) vagy az opportunist fertőzéseket (szokatlan fertőzéseket, amely a legyengült immunrendszer miatt következik be). Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például a láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt vagy jelenleg is súlyos szívproblémája van (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Amsparity alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fontos, hogy Ön és a kezelőorvosa feljegyezze a gyógyszer terméknevét és a gyártási tétel számát.

Allergiás reakciók

- Ha allergiás reakciója van olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, sípoló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza az Amsparity-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha fertőzése van, beleértve a hosszan tartó vagy helyi fertőzést is (pl. lábszárfekély), az Amsparity alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Az Amsparity-kezelés alatt könnyebben kaphat meg fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek, és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, a gombák, az élősködők vagy a baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunist (szokatlan fertőző organizmusok által okozott) fertőzések és a vérmérgezés (szepszis). Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa javasolhatja az Amsparity alkalmazásának ideiglenes leállítását.

Tuberkulózis

- Adalimumabbal kezelt betegeknél tuberkulózis kialakulását észlelték, ezért az Amsparity-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja Önnél a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Ebbe beletartozik a részletes orvosi kórelőzményének elemzése és a megfelelő szűrővizsgálatok (mint pl. mellkasröntgen-vizsgálat és tuberkulin teszt) elvégzése. A betegkártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt.
- A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
- Ha a tuberkulózis tünetei (pl. nem múló köhögés, testtömegcsökkenés, levertség, enyhe hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.

Utazás / kiújuló fertőzés

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen élt vagy olyan területre utazott, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokciidiomikózis vagy blasztomikózis helyi, járványos betegséggént jelen van (előfordul).
- Közölje kezelőorvosával, ha a kórelőzményében visszatérő fertőzés szerepel, vagy egyéb olyan állapot áll fenn, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.
- Az Amsparity-kezelés ideje alatt különös figyelmet kell fordítani a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Hepatitisz B vírus

- Figyelmeztesse kezelőorvosát arra, ha a hepatitisz B vírus (HBV) hordozója, aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy HBV fertőzés veszélye fenyegetheti. Kezelőorvosának HBV vizsgálatot kell végeznie Önnél. Az adalimumab az ezen vírust hordozó személyekben ismét aktiválhatja a HBV fertőzést. Néhány ritka esetben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló gyógyszereket is szed – a HBV fertőzés ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 év feletti életkor

- Ha Ön 65 évesnél idősebb, az Amsparity-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. Önnél és kezelőorvosánál az Amsparity-kezelés ideje alatt különös figyelmet kell fordítani a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Amsparity-kezelésben részesül. Kezelőorvosa javasolhatja az Amsparity alkalmazásának ideiglenes leállítását.

Demielinizációval járó betegség

- Ha demielinizációval járó (az idegrostok velőshüvelyét, azaz szigetelő rétegét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) betegségben szenved vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy az Amsparity-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az

Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos oltóanyagok élő, de legyengített formában tartalmazzák a kórokozó baktériumokat vagy vírusokat, melyek fertőzéseket okozhatnak, ezért nem adhatók az Amsparity-kezelés alatt. Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával. Javasolt, hogy a gyermekek – ha lehetséges – az Amsparity-kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást megkapjanak. Ha a terhessége alatt Amsparity-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően akár öt hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja a kisbaba kezelőorvosának, illetve az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Amsparity-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy a kisbabának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha súlyos szívbetegsége volt, vagy jelenleg is van. Ha enyhe szívelégtelensége van és Amsparity-kezelésben részesül, a szívelégtelenség állapotát a kezelőorvosának szorosan követnie kell. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj vagy lábdagadás), azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elegendő olyan vérsejtet, melyek leküzdének a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Ha nem múló láza van, vagy könnyen alakul ki véraláfutása vagy vérzik, vagy nagyon sápadtnak tűnik, azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF-alfa-gátló gyógyszert kapó gyermekeknél és felnőtteknél bizonyos daganatfajták jelentkeznek. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél az átlagosnál nagyobb a limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy a leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) kialakulásának kockázata. Amennyiben Amsparity-t kap, fokozódhat a limfóma, leukémia vagy egyéb daganat kialakulásának a kockázata. Ritkán a limfóma egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve merkaptopurinnal is kezeltek. Közölje kezelőorvosával, ha az Amsparity-vel egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint kap.
- Ezenkívül nem melanómás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha új területen károsodik a bőr a kezelés alatt vagy azt követően, vagy a meglévő anyajegyek vagy a károsodott területek külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek [COPD-nek] neveznek) szenvedő, TNF-alfa-gátlóval kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-alfa-gátlóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben az Amsparity lupusszerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű kiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Egyéb gyógyszerek és az Amsparity

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Amsparity együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (pl. szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID) is.

Nem kaphat Amsparity-t anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszerekkel együtt a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Az adalimumab, valamint egyéb TNF-antagonisták és az anakinra vagy abatacept egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerköcsönhatások miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

A terhesség megelőzése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia az Amsparity-vel történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.

Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.

Az Amsparity csak akkor alkalmazható a terhesség alatt, ha az egyértelműen szükséges.

Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesülő nőknél.

Szoptatás alatt az Amsparity alkalmazható.

Ha a terhessége alatt Amsparity-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna, elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi szakembereknek, hogy a terhessége alatt Amsparity-t kapott. A védőoltásokról a további információkat lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Amsparity kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Az Amsparity alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

Az Amsparity poliszorbát 80-at tartalmaz

A készítmény 0,16 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőnként, ami 0,2 mg/ml poliszorbát 80-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen ismert allergiája van.

Az Amsparity nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,8 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Amsparity-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa más hatáserősségű Amsparity-t is felírhat, ha más adagra van szüksége.

Az Amsparity-t a bőr alá kell beadni (szubkután alkalmazás).

Reumatoid arthritisben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritisben és pszoriázisos arthritisben szenvedő felnőttek

A készítmény szokásos adagja reumatoid arthritisben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) és pszoriázisos arthritisben szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetenként egy adagban alkalmazva.

Reumatoid arthritisben az Amsparity alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem ítéli megfelelőnek, abban az esetben az Amsparity önállóan is alkalmazható.

Ha reumatoid arthritisze van és az Amsparity alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisben szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

2 évesnél idősebb, 10 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

Az Amsparity ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Entezitisszel társult arthritisben szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

6 évesnél idősebb, 15 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

Az Amsparity ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Pszoriázisban szenvedő felnőttek

A pikkelysömörben szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdőadag utáni első héttől kezdve. Addig kell folytatnia az Amsparity alkalmazását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

4–17 éves kor közötti, 15 kg vagy nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott dózisa első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően a szokásos adag 20 mg minden második héten.

4–17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity ajánlott dózisa első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően a szokásos adag 40 mg minden második héten.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

A hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 160 mg (négy 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két-két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), melyet két héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg dózissal folytassa, kezelőorvosának utasítása szerint. Ajánlott, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12–17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők

A javasolt kezdő adag 80 mg Amsparity (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet egy héttel később kezdve, minden második héten adott 40 mg követ. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Ajánlott, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegségben a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később kezdve 40 mg minden második héten. Ha gyorsabb hatás szükséges, akkor kezelőorvosa 160 mg-ra növelheti a kezdőadagot (ez esetben egy nap alatt négy 40 mg-os injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek két-két 40 mg-os injekciót), majd 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció egy napon) adnak Önnek. A továbbiakban 40 mg-ot kap minden második héten. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

6–17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Első alkalommal 40 mg, majd két héttel később 20 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, akkor kezelőorvosa 80 mg kezdőadagot (egy nap alatt két 40 mg-os injekció), majd két héttel későbbi kezdéssel 40 mg-os adagot is felírhat.

Ezt követően a szokásos adag 20 mg minden második héten. Attól függően, hogy hogyan reagál, a kezelőorvos heti 20 mg-ra is emelheti az adagot.

6–17 éves kor közötti, 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, akkor kezelőorvosa 160 mg kezdőadagot (egy nap alatt négy 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekció), majd két héttel később 80 mg-os (két 40 mg-os injekció egy napon) adagot is felírhat.

Ezt követően a szokásos adag 40 mg minden második héten. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulcerózában az Amsparity szokásos kezdő adagja 160 mg (egy nap alatt négy 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekció), majd 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon) két héttel később, majd ezt követően 40 mg minden második héten. Ha nem elég hatásos ez az adag, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek és serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon), amelyet két hét múlva 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 40 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja első alkalommal 160 mg (négy 40 mg-os injekció egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 80 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

Nem fertőzőes eredetű uveitiszben szenvedő felnőttek

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitiszben) szenvedő felnőtteknél a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd egy héttel a kezdőadag után kezdve 40 mg minden második héten beadva. Addig kell folytatnia az Amsparity alkalmazását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Nem fertőzőes eredetű uveitiszben kortikoszteroidok- vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adhatók az Amsparity-vel egyidejűleg. Az Amsparity önmagában is alkalmazható.

Krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitiszben szenvedő gyermekek és serdülők 2 éves kortól

2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja 20 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők

Az Amsparity szokásos adagja 40 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az Amsparity-t injekcióban a bőr alá kell beadni (szubkután injekció).

Az Amsparity beadására vonatkozó részletes utasításokat a betegtájékoztató végén lévő „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című rész tartalmazza.

Ha az előírtnál több Amsparity-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban alkalmazta az Amsparity-t, azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és mondja el neki, hogy a szükségesnél több készítményt kapott. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, abban az esetben is, ha az üres.

Ha elfelejtette alkalmazni az Amsparity-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Amsparity adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja az Amsparity alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja az Amsparity alkalmazását, meg kell beszélnie a kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Amsparity injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbi jelek közül bármelyiket észleli:

- súlyos kiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

- fertőzésre utaló jelek és tünetek, mint láz, hányinger, sebek, fogászati problémák, vizelezkor jelentkező égő érzés, gyengeség- vagy fáradtságérzés, illetve köhögés;
- idegekkel kapcsolatos problémákra utaló tünetek, mint bizsergés, zsibbadás, illetve kar- vagy lábgyengeség;
- bőrrák jelei, mint egy dudor vagy egy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

Ezek a fenti jelek és tünetek az adalimumabbal kapcsolatban megfigyelt alábbi mellékhatásokat jelenthetik.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izom- vagy ízületi fájdalom.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- belfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemi szervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is);
- látászavarok;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny (véralvadékból álló szolid duzzanat);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikka-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkiütés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;

- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- ödéma (folyadékfelhalmozódás a szervezetben, ami miatt az érintett szövetek megduzzadnak);
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- opportunist (szokatlan) fertőzések (beleértve a tuberkulózist és más fertőzéseket), amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenálló képesség lecsökken;
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák, beleértve a nyirokrendszert érintő daganatokat (limfóma) és a melanómákat (egyfajta bőrrák);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózis nevű betegséggént jelentkezik);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- tremor (remegés);
- neuropátia (idegkárosodás);
- sztrók;
- kettőslátás;
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőer falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó artéria elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- arcödéma (az arc feldagadása);
- epehólyag-gyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír felhalmozódása a májsejtekben);
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (immunbetegség, ami a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladásával jár);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka: 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;

- idegrendszeri betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami egy izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozó betegség);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bélperforáció (a bélfal átlyukadása);
- hepatitisz (májgyulladás);
- hepatitisz B fertőzés kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj olyan gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (életveszélyes reakció influenzaszerű tünetekkel és hólyagos kiütéssel);
- arcödéma (az arc feldagadása), amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg

- hepatosplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- a dermatomiozitisz nevű betegség súlyosbodása (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik);
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvérsejtszám;
- a vérzsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkesszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- emelkedett bilirubinszint (májfunkciós vizsgálati eredmény).

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Amsparity-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy egyetlen Amsparity előretöltött injekciós tollat szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on), maximum 30 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőszekrényből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy az injekciós tollat **30 napon belül fel kell használni vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először az injekciós tollat a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Amsparity

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, szacharóz, dinátrium-edetát-dihidrát, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „Az Amsparity poliszorbát 80-at tartalmaz” és „Az Amsparity nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Amsparity előretöltött injekciós toll külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Amsparity 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 40 mg adalimumabot tartalmazó 0,8 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

Az Amsparity előretöltött injekciós toll tiszta, színtelen vagy nagyon halvány barna adalimumab-oldatot tartalmaz.

Csomagolási egységek: 1, 2, 4 vagy 6 előretöltött injekciós toll, 2 (1 tartalék), 2, 4 vagy 6 alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az Amsparity injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Gyártó

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem 1930
Belgium

Vagy

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клун България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Amsparity (adalimumab)
Egyadagos előretöltött injekciós toll
40 mg, szubkután injekcióban való beadásra

Tartsa meg a betegtájékoztatót. Ezek az utasítások lépésről lépésre bemutatják, hogyan kell előkészíteni és beadni az injekciót.

Az Amsparity előretöltött injekciós toll hűtőszekrényben, 2°C – 8°C között tárolandó.

A közvetlen napfénytől való védelem érdekében az Amsparity injekciós toll felhasználásig az eredeti dobozban tárolandó.

Szükség esetén, például utazáskor, az Amsparity előretöltött injekciós toll szobahőmérsékleten legfeljebb 30°C fokon, legfeljebb 30 napig tárolható.

Az Amsparity, az injekció mellé adott eszközök és minden egyéb gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az Amsparity injekció eldobható, egyszer használatos injekciós tollban kerül forgalomba, amely egyetlen adag gyógyszert tartalmaz.

Ne próbálja meg beadni magának az Amsparity-t addig, amíg nem olvasta el és nem értette meg *Az alkalmazásra vonatkozó utasításokat*. Ha kezelőorvosa, ápolója vagy gyógyszerésze úgy ítéli meg, hogy Ön képes otthon beadni az Amsparity injekciókat, akkor meg kell tanítani Önnel az Amsparity előkészítésének és beadásának helyes módját. Fontos az is, hogy beszéljen kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével, hogy biztosan megértse az Amsparity adagolására vonatkozó utasításokat. Annak érdekében, hogy ne felejtse el beadni az Amsparity-t, előre bejelölheti a beadás idejét a naptárjában. Ha kérdése van az Amsparity beadásának helyes módjával kapcsolatban, beszéljen kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.

Megfelelő betanítás után az Amsparity injekciót beadhatja magának a beteg vagy egy gondozó.

1. Szükséges eszközök

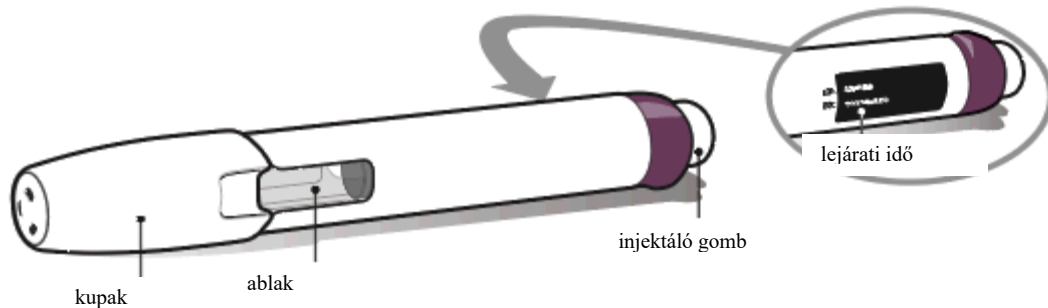
- Az alábbi eszközökre lesz szüksége minden egyes Amsparity injekció esetén. Keressen egy tiszta, vízszintes felületet, ahova elhelyezheti az eszközöket.
 - 1 db Amsparity injekciós toll, a dobozból
 - 1 db alkoholos törlőkendő, a dobozból
 - 1 db vattapamacs vagy gézlap (nem tartalmazza az Amsparity doboza)
 - éles/szűrő eszközök számára alkalmas gyűjtőedény (nem tartalmazza az Amsparity doboza)

Fontos: Ha bármilyen kérdése van az Amsparity injekciós tollal vagy a gyógyszerével kapcsolatban, beszéljen kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.

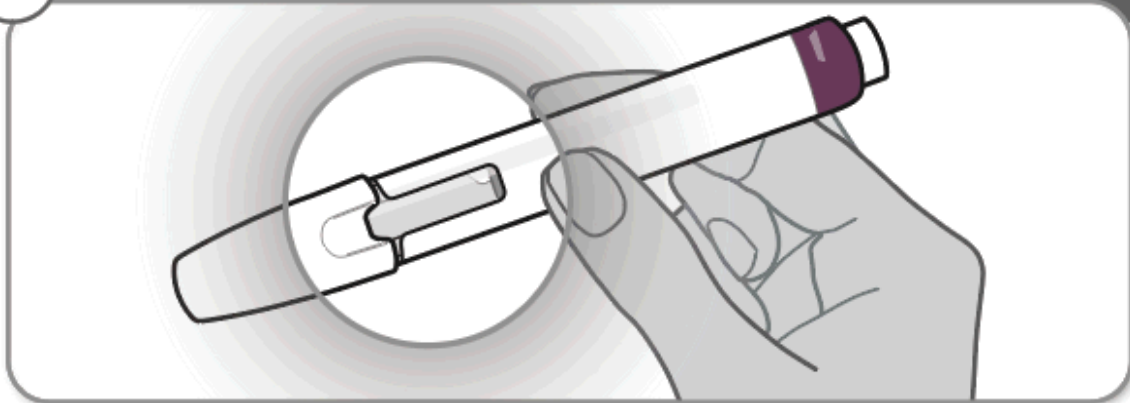
2. Előkészületek

- Vegye ki az Amsparity dobozát a hűtőszekrényből.
- Vegyen ki 1 db Amsparity injekciós tollat és alkoholos törlőkendőt. Védje az injekciós tollat a közvetlen napfénytől. Tegye vissza a hűtőszekrénybe az eredeti doboz a fel nem használt injekciós tollakkal.
- **Ne használja fel az injekciós tollat, ha:**
 - az injekciós toll vagy az injekciós tollat tartalmazó doboz leesett, akkor sem, ha sértetlennek tűnik;
 - megfagyott és felolvadt;
 - sérültnek tűnik;
 - az új doboz lezárása nem ép;
 - több mint 30 napja kivették a hűtőszekrényből;
 - a lejáratí idő elmúlt.

- Ha bármelyik fenti körülmény előfordul, akkor a használt tollakhoz hasonló módon dobja ki a tollat. Új tollat kell használnia az injekciójának a beadásához.
- A tollat a hűtőszekrényből kivéve azonnal fel lehet használni.
- A szobahőmérsékletre melegedett toll használata csökkentheti beadáskor a csípő vagy kellemetlen érzést. Hagyja az injekciós tollat közvetlen napfénytől védve szobahőmérsékleten melegedni 15-30 percig az injekció beadása előtt..
- Mosson kezet szappanos vízzel, és szárítsa meg teljesen.
- **Ne** vegye le a kupakot, amíg fel nem készült a beadásra.



3 A gyógyszer ellenőrzése



- Gondosan vizsgálja meg a gyógyszert az ablakon keresztül.
- Óvatosan döntse előre és hátra a tollat a gyógyszer ellenőrzéséhez.
- **Ne rázza fel** a tollat. A rázás károsíthatja a gyógyszert.
- Győződjön meg róla, hogy az injekciós toll tiszta és színtelen vagy nagyon halvány barna gyógyszert tartalmaz, amelyben nem találhatók pelyhes vagy darabos részecskék. Normális, ha egy vagy több légbuborékot lát az ablakban. **Ne** próbálja meg eltávolítani a buborékokat.

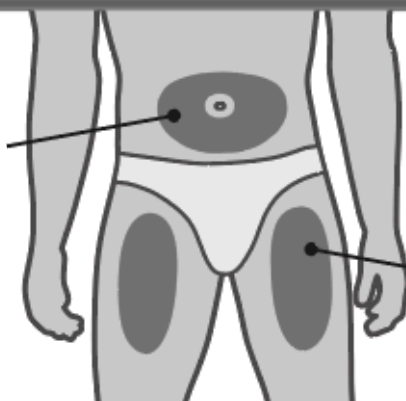
Ha kérdése van a gyógyszerrel kapcsolatban, beszéljen kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.

4

Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

Has:

Tartson legalább 5 cm távolságot a köldöktől



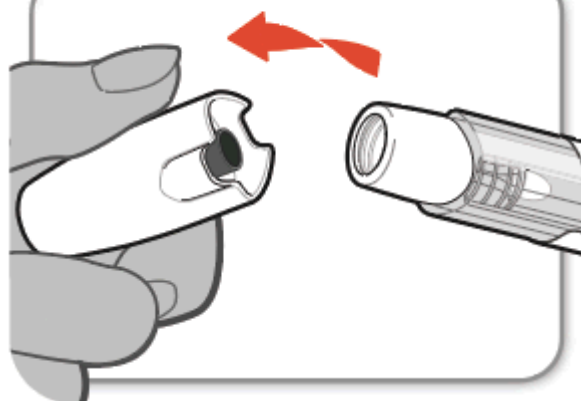
Comb

A comb felső, elülső része

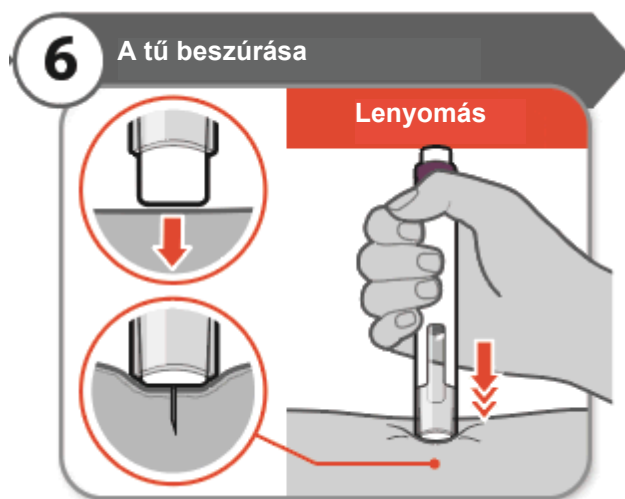
- Minden alkalommal, amikor beadja az injekciót magának, válasszon másik beadási helyet.
- **Ne** adja be az injekciót csontos területeken, illetve véraláfutásos, kipirult, fájdalmas (érzékeny) vagy megkeményedett bőrfelületen. Kerülje a beadást a heges vagy terhességi csíkokkal rendelkező területeken.
 - Ha pikkelysömöre van, ne adja be az injekciót közvetlenül a bőr megemelkedett, megvastagodott, kipirult vagy pikkelyes foltjain, illetve bőrelváltozásokon keresztül.
- **Ne** adja be ruhán keresztül az injekciót.
- Törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törlőkendővel.
- Hagyja, hogy az injekció beadási helye megszáradjon.

5

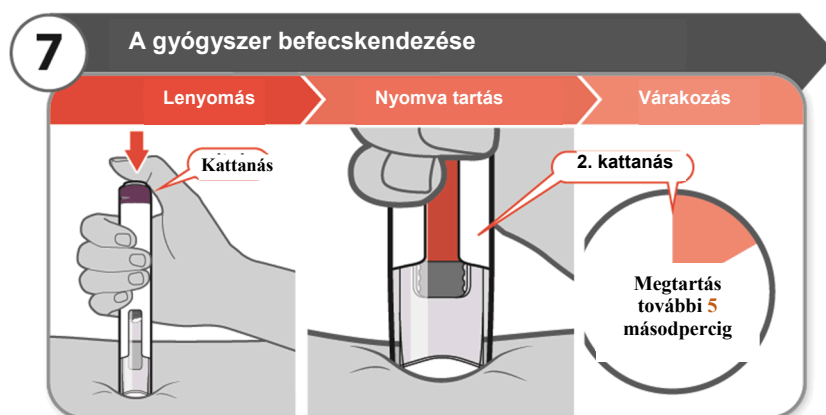
A kupak levétele



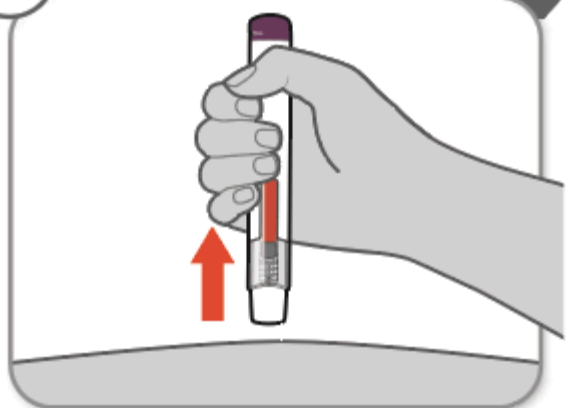
- Csavarja és húzza le a kupakot.
- Dobja ki a kupakot az éles/szűrő eszközök számára alkalmas gyűjtőedénybe; nem lesz már szükség rá.
- Normális, ha lát néhány gyógyszercseppet a tű végén a kupak eltávolítása után.
Figyelem! Óvatosan kezelje az injekciós tollat, hogy elkerülje a véletlen tűszúrásos baleseteket.
Megjegyzés: A tűvédő eltávolítás után a kupak belsejében marad.



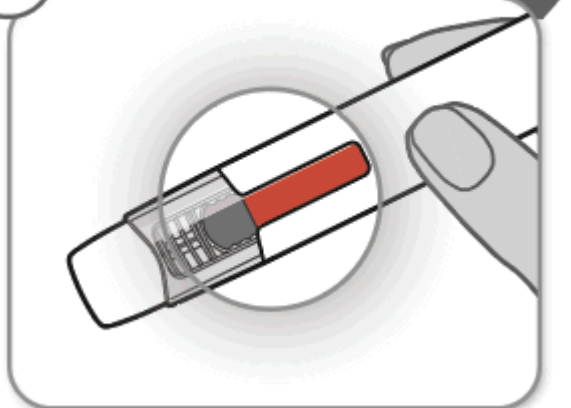
- **Nyomja neki** erősen az injekciós tollat a bőrnek, 90 fokos szögben tartva, amint az ábra mutatja.
Megjegyzés: A tű behatol a bőrbe, amikor lefelé nyomja az injekciós tollat. Az injektáló gomb kiold, amikor elég erősen nyomja lefelé az injekciós tollat.
- **A 8. lépésig tartsa a bőrnek nyomva az injekciós tollat.**
Megjegyzés: Ne vezesse vissza a tűt a bőrbe, ha meggondolja magát az injekciós helyét illetően. Ha a tűt egyszer már beszúrta a bőrbe, akkor ki kell cserélnie az injekciós tollat.



- **Nyomja le** teljesen az injektáló gombot, ekkor egy kattanást fog hallani. Az injekciós megkezdése után elveheti az ujját az injektáló gombról.
- **Tartsa** szorosan a bőrnek nyomva az injekciós tollat, amíg a narancssárga sáv átvonul az ablakon. Általában 3–10 másodperc szükséges az adag bejuttatásához.
- **Várjon** tovább legalább 5 másodpercet a 2. kattanás után, hogy hagyjon időt a gyógyszer felszívódására.
Megjegyzés: Ha nem tudja lenyomni az injektáló gombot, az azért van, mert nem nyomja elég erősen lefelé a tollat. Vegye le az ujját az injektáló gombról, és nyomja a tollat erősebben a bőrnek. Ezután próbálja meg ismét lenyomni a gombot. Ha ez nem működik, akkor a bőr kifeszítésével vagy összecsiszolásával keményebbé válhat az injekciós helye, így könnyebb lehet lenyomni a gombot.

8**Az injekciós toll eltávolítása**

- **Ne távolítsa el az injekciós tollat, amíg nem várta meg az 5 másodpercet a 2. kattánás után.**
- Távolítsa el az injekciós tollat a bőréről.
Megjegyzés: Amikor eltávolítja az injekciós tollat a bőréről, az eszköz automatikusan elrejt a tűt.
- Ha injekciózás után egy kis csepp gyógyszerrel több cseppet lát a bőrén, akkor a következő injekciózás után várjon kicsit hosszabb ideig, mielőtt eltávolítja a tollat a bőrből.

9**Az ablak ellenőrzése**

- Az ablakban egy narancssárga sávot kell látnia.
- Ha az ablak nem változott narancssárgára, vagy ha úgy tűnik, a gyógyszer beadása továbbra is zajlik, ez azt jelenti, hogy nem kapta meg a teljes adagot. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével.
- **Ne adjon be másik adagot.**

10**A használt injekciós toll kidobása**

- Azonnal dobja ki az injekciós tollat, ahogyan arra kezelőorvosa, ápolója vagy gyógyszerésze utasította, valamint a helyi egészségügyi és biztonsági jogszabályoknak megfelelően.

11**Az injekció beadása után**

- Figyelje meg alaposan az injekció beadásának a helyét. Ha vért lát, pár másodpercre enyhén nyomjon rá egy vattapamacsot vagy gézlapot az injekcióbeadás helyére.
- **Ne** dörzsölje az injekció beadási helyét.
Megjegyzés: A fel nem használt injekciós tollakat tartsa a hűtőszekrényben, az eredeti dobozban.

Tekintse át a következőt:

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára