

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hulio 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg adalimumab 0,4 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőben.

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

Ismert hatású segédanyag

19,1 mg szorbit (E420) előretöltött fecskendőnként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Áttetsző vagy kissé opálos, színtelen vagy halvány barnássárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

A Hulio 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 antirheumatic drug, DMARD). A Hulio egyedül is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő (a monoterápiában mutatott hatásossággal kapcsolatban lásd az 5.1 pontot). Az adalimumabot 2 évesnél fiatalabb betegek esetén nem vizsgálták.

Enthesitis-asszociált arthritis

A Hulio 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

A Hulio 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.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Hulio közepesen súlyos, illetve súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a

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

Gyermekkori uveitis

A Hulio a krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évnél idősebb gyermekeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Hulio-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amelyekre a Hulio javallott. Javasolt, hogy a személyek a Hulio-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Hulio-val kezelt betegeknek egy emlékeztető kártyát kell adni.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Hulio-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Hulio-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

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

1. táblázat: A Hulio dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknek

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 kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

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

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Enthesitis-asszociált arthritis

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

2. táblázat: A Hulio dózisa enthesitis-asszociált arthritisen 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 arthritisen szenvedő betegeknél.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Hulio ajánlott adagja gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő, 4-17 év közötti betegeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: A Hulio dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél

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

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Hulio ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő 6-17 év közötti betegeknél a testtömegtől függ (4. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: A Hulio dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 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 lehet, 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 lehet, 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 betegeknel előnyös lehet az adag növelése:

- < 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 gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori uveitis

A Hulio ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegetől függ (5. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

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

5. táblázat: A Hulio dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél

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

A Hulio-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 a Hulio telítő adagjának 6 évnél fiatalabb gyermekek esetén történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

A Hulio-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

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

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Vese- és/vagy májkárosodás

Ezeknél a betegpopulációknál az adalimumabot nem vizsgálták. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Hulio-t subcutan injekció formájában kell beadni. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegtájékoztatóban található.

A Hulio más hatáserősségekben és gyógyszerformában is rendelkezésre áll.

4.3 Ellenjavallatok

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

Aktív tuberculosis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis 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 gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Fertőzések

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

Hulio-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endemiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Hulio-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél az adalimumabbal való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki a az adalimumabbal való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön az adalimumab adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Az 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 pneumoniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

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

A Hulio-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányában. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisral kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrővizsgálatok (úgy mint tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a betegmlékeztető kártyán. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immunkompromittált betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberculosis, a Hulio-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetben nagyon gondosan kell mérlegelni a Hulio-kezelés kockázat/haszon arányát.

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

Ha látens tuberculosisist diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelésnek a Hulio alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Hulio-kezelés indítása előtt az antituberkulotikus 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 antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei adalimumabbal kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, az adalimumab-kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy – Hulio-kezelés alatt vagy után – tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunist fertőzések:

Az adalimumab-kezelést kapó betegeknél opportunist fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknél nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késését 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 a Hulio

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

A Hulo 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 antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Hulo adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinisációs betegség (közte a Guillan–Barré-szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával társultak. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor az adalimumab-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisációs betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Hulo 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 a Hulo-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során az adalimumab alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő az adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során. Az adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Hulo adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, adalimumabbal kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, 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 kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. A forgalomba hozatal utáni alkalmazás körülményei között TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémiás eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladással

betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknek a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkor) gyermekeknek, 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 immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-blokkolókkal kezelt gyermekeknek és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknek a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphoma eseteit észlelték. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. A Hulio-kezelés során észlelt hepatosplenicus T-sejtes lymphoma-esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknek 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 a Hulio-val kezelt betegeknek (lásd 4.8 pont).

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

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknek, akik psoralen + ultraibolya A sugárzás (PUVA)-kezelést kaptak, a Hulio-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegeknek, beleértve az adalimumabot (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 betegeknek több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontrollcsoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD-ben szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeknek 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 betegeknek) 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-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumab kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytotopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Hulio-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). Az adalimumab-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt felnőtt résztvevőjén hasonló antitestválaszt figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenzavírus-vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhet-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogy gyermekeknél és serdülőknél az adalimumab-kezelés megkezdése előtt, ha lehetséges, adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

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

Pangásos szívelégtelenség

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

Autoimmun folyamatok

A Hulio-val való kezelés során autoantitestek képződése előfordulhat. Az adalimumab hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Hulio alkalmazása után lupusszerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Hulio adását (lásd 4.8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták egyidejű adása

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

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerkölcsönhatások 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 adalimumab-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt arthroplastikán 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 évnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyikükön ez végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Ismert hatású segédanyagok

Szorbit

Ez a gyógyszer szorbitot (E420) tartalmaz. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható.

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében is. Ha az adalimumabot kombinációban adták 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 adalimumab és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont).

Az adalimumab és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását, és az alkalmazás folytatását az utolsó Hulo-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 esetet, mikor 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 Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vontak be. Az elsődleges végpont a

major születési rendellenesség 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 konfidencia-intervallum [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 esetében 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 fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra 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-gátlást okozó hatása miatt a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába. Emiatt ezeknél a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának a kockázata. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó adalimumab-injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG-oltás) adása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-ában 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 adalimumab 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 csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az adalimumab 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, 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 (AS) és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A

pivotális, kontrollos vizsgálatok, amelyek során 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 kontroll kezelt betegeknél 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (mint 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.

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 védekező képességét.

Az adalimumab alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a szepszist, az oppurtunista fertőzést és a TBC-t), HBV-reaktiválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát(HSTCL)).

Súlyos haematológiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisációs betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupusszal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi 6. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak 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 gyakoriság 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 parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumóniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumóniát is)

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronyichiát, 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
	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 pajzsmirigy-daganatot 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	Hiperszenzitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹⁾
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
tünetek	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydratio
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 történések 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	Kettőslátás
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	Szívmegállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertonia, kipirulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, arteriás occlusio, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Tüdőembólia ¹⁾ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹⁾
	Ritka	Tüdőfibrosis ¹⁾
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio ¹⁾
	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Ritka	Hepatitis a hepatitis B reaktiválódása ¹⁾ autoimmun hepatitis ¹⁾
	Nem ismert	Májelégtelenség ¹⁾
	Nagyon gyakori	Bőrkütés (beleértve az exfoliatív bőrkütest is)
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist) ¹⁾ , urticaria, véraláfutás (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az ekzemat is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegképződés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens–Johnson-szindróma ¹⁾ , angiooedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Vesekárosodás, 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 reakció (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő 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	Csökkent gyógyulási készség

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található.

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán jelentéseket 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

Az injekció helyén fellépő 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 kontroll-csoportban 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 placebóval 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 adalimumabbal kezelt csoportjában, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollos, valamint nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberculosisról (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 8 hónapjában következett be és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

Az adalimumabbal juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249, gyermek-, illetve serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül Crohn-betegségben szenvedő betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192, gyermek-, illetve serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél Hulio-val végzett vizsgálatban 80,0 betegévnyi expozíciónak kitett 77 gyermeknél és serdülőnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitisben szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett 60 gyermeknél és serdülőnél nem figyeltek meg malignitást.

Az adalimumab hatásait közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának 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 kontrollós szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 Hulio-val 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 a Hulio-csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia-intervallum) 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 laphám-carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia-intervallum) 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 konfidencia-intervallum) 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 kiterjesztéses vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével) 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 hozatala után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a spontán jelentésekből származó, rosszindulatú daganatokra vonatkozó bejelentések gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év. A spontán jelentésekből származó, nem melanomás bőrrákra és lymphomákra vonatkozó bejelentések gyakorisága 1000 beteg-kezelési évre számítva 0,2, illetve 0,3 volt (lásd a 4.4 pontban).

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

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavómintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I-V. rheumatoid arthritis (RA)-vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezelt 11,9%-ánál, míg a placebóval vagy 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 2-nél alakultak ki újonnan fellépő lupusszerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4–104 hetes ellenőrzött periódusban az SGPT- (ALAT) szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-nál 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%-nál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál az SGPT- (ALAT) szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett. A legtöbb SGPT- (ALAT) 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 az SGPT- (ALAT) szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4–52 hetes III. fázisú kontrollos vizsgálatokban az SGPT- (ALAT) szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Hulio-val kezelt betegek 0,9%-ánál, valamint a kontrollal 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 52 kezelési hétig, testsúlyra korrigált indukciós kezelést követően. A vizsgálatok során a betegek 2,6%-ánál (5/192), akik közül 4 egyidejűleg immunszuppresszánszt is kapott, az SGPT- (ALAT) szint a normálérték felső határának ≥ 3 szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban az SGPT- (ALAT) szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll-kezelés mellett a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő az SGPT-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, 80 hétig tartó kontrollos vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontrollcsoportnál 105 nap medián expozíciós idő esetén, az SGPT-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 a magasabb SGPT- (ALAT) szintű betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. 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 az adalimumabbal kezelt betegeknél.

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 észlelték dóziskorlátozó toxicitás jeleit. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/ttkg-os dózis többszöröse 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

A Hulio egy biohasznosuló gyógyszerkészítmény. Részletes információ érhető el az Európai Gyógyszerügynökség <http://www.ema.europa.eu> honlapján.

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 értékei 0,1 – 0,2 nM).

Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akutfázis-fehérjék (C-reaktív protein - CRP), a süllyedés, illetve a szérumban a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porc- és csontszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix 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 α csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálata az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek

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

megfelelő kontrollt alkalmazó 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 és idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel, és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (10 mg metotrexát intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10-25 mg volt. 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 évesek vagy annál idősebbek voltak és esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20, illetve 40 mg adalimumabot kaptak subcutan 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 súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5 – 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót 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 egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg adalimumab/metotrexátot (MTX) 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 és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás 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 felnőtt, 799 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 metotrexát-kombinációban adott 40 mg adalimumab, 40 mg adalimumab-monoterápia, illetve metotrexát-monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve reumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztésű vizsgálatba, amelyben 40 mg adalimumabot alkalmaztak minden 2. 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 leteltével kialakult az Amerikai Reumatológus Kollégium (ACR) 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 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 állandó volt az RA I, II, és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 7. táblázatban.

7. táblázat ACR-válasz placebokontrollos vizsgálatokban (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 (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) érték) mindegyike egyedileg is javulást mutatott a 24. illetve 26. héten a placebocsoporthoz képest. Az RA III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves utánkövetési fázisában az ACR-választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. A minden második héten az adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 (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 2 hetenkénti 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 adalimumabbal és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el, mint a placebóval 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 vizsgálat kezdete 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, 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	MTX (n = 257)	Adalimumab (n = 274)	Adalimumab /MTX (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 a Hulio-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 utánkövetés alatt. Az 542 betegből, akiket 2 hetente 40 mg adalimumabra randomizáltak, 170 betegnél folytatták a 40 mg adalimumab-kezelést minden 2. 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) összehasonlítva 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 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 kiterjesztés 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 (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Az adalimumab/metotrexáttal 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, melynek definíciója a Teljes Sharp-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás 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, melynek definíciója a Teljes Sharp-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy ennél alacsonyabb változás 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 kéthetente	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

^ametotrexát

^b95%-os konfidencia-intervallum a metotrexát és az adalimumab pontértékeinek változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

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

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

	MTX n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab n = 274 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab/ MTX 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 a Hulio/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

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

^c a p-érték a Hulio-monoterápia és a metotrexát-monoterápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított teljes Sharp-pontérték változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) szignifikánsan magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (rendre 63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát-monoterápia eredményével (rendre 37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és adalimumab-monoterápiával (rendre 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 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 aktivitás

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében 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-os 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 (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt értékelték (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 hónap) keresztül fennmaradt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) 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- és adalimumab-monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztéses 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 , ill. ≥ 10 Psoriasis Area and Severity Index [PASI]), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. 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 vártak.

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. Tizenhat 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 újrandomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot vagy placebót kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási orvosok globális értékelő indexe (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 placebóéval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát-dózist kaptak, és azt 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 adalimumab- 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. és III. fázisú psoriasis vizsgálatban részt vevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses 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 eredmények 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		

12. táblázat: Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat hatásossági eredmények 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 terápiás válasz 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 betegeknek észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 PASI 75 reszponder részesült folyamatos adalimumab-kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta az adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknek 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózisszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknek 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapsusig („közepesen súlyos” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelt kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. 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, „tisztá” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapsusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknél, akiknek volt relapsusuk és 88,8% [95/107] olyanoknál, akiknek nem volt relapsusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint abbahagyása 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 jelentős 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) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze placebóval 72 betegnél, akik közepesen súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebót vagy 80 mg adalimumab kezdő dózist kaptak, amelyet 40 mg adalimumab követett minden második héten (egy héttel a kezdő dózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten a Hulio-t 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 felnőtt, 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 (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm-psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm-psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 13. táblázat). Az adalimumab köröm-psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérzékenység mellett (BSA $\geq$ 10% (a betegek 60%-a) és BSA<10% és $\geq$ 5% (a betegek 40%-a)) igazolták.

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

Végpont	16. hét		26. hét		52. hét
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg kéthetente N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg kéthetente N = 109	Nyílt elrendezés Adalimumab 40 mg kéthetente N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tiszta/minimális és $\geq$ 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 bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebohoz 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 betegnél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan 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 adalimumab a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg adalimumab 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, illetve 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 minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg 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 külön választva 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 válasz indukciója (a betegek százaléka)

	CD I vizsgálat: Infliximab-naív 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 részarányok 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 regisztráltak; a 160/80 mg dózissal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. 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 részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF-antagonista-expozíciótól.

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

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

	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-kezelés 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-kezelés 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 részarányok páronkénti összehasonlítása

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

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebokezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. 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 részaránya (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 fent a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fent a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatban 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 adalimumab 160/80 mg csoportba 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 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 vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg adalimumab követett. Egy nem biológiai immun-suppresszív 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 két 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 dóziscsökkentéssel estek át, ami a 19. hétig 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.

Az UV I és az UV II vizsgálatot befejező betegek alkalmasak voltak egy nem kontrollós, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba való beválasztásra, melyet eredetileg 78 hetesre terveztek. A betegek a 78. héten túl is kaphatták a vizsgálati készítményt, egészen addig, amíg jogosulttá váltak az adalimumab-ellátásra.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknek, 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	Eredmény- telenség N (%)	Eredménytelen- ségig eltelt idő mediánja (hónap)	Relatív hazárd ^a (HR)	HR ^a 95%-os CI	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

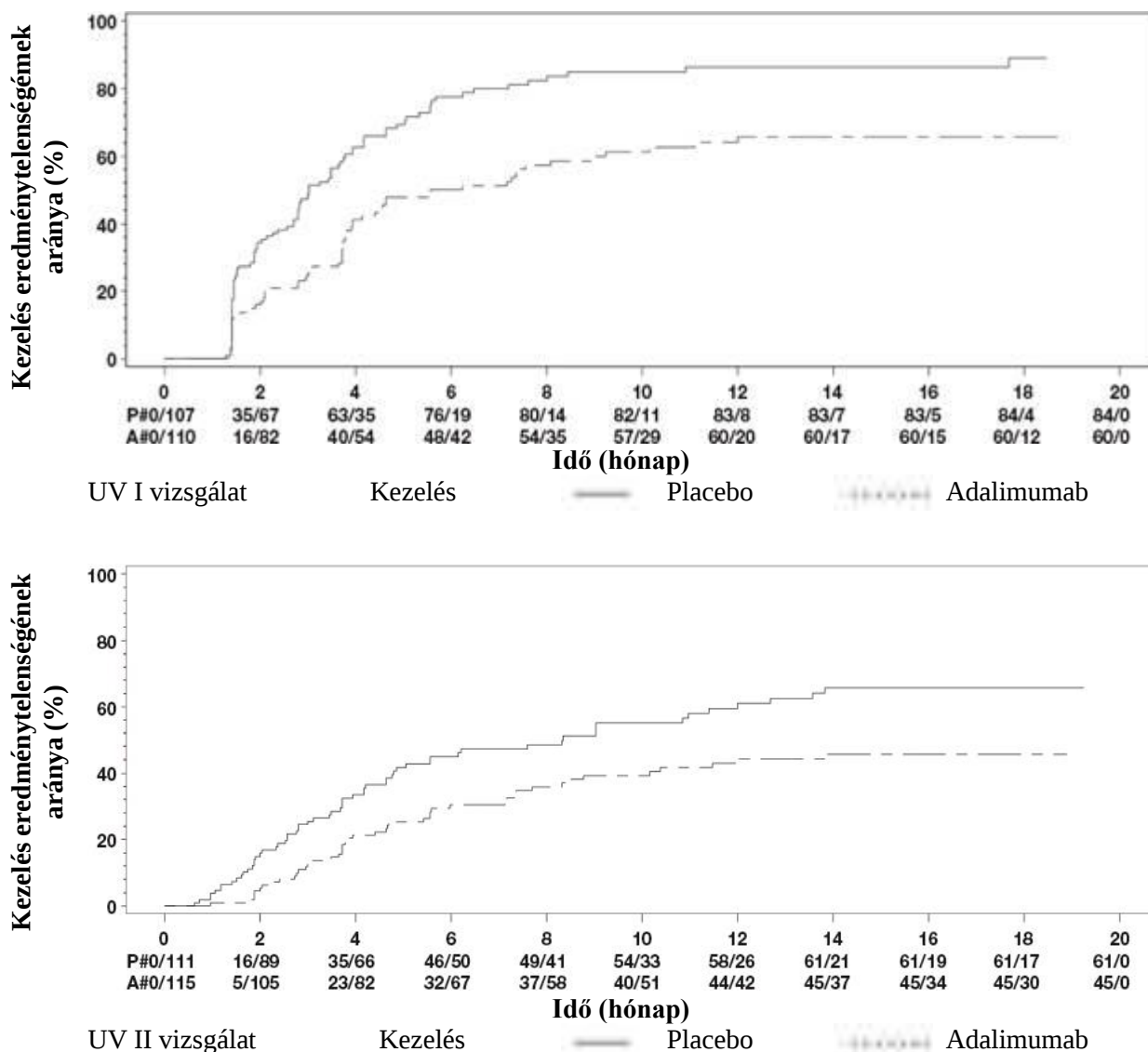
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzorálták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

^a az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke (arányos hazárd 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 kontrollós, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 424 beteg közül 60 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például adminisztratív eltérések miatt, vagy mert a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehályog-műtét vagy vitrektómia 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%) szteroidkezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten. A 78. hetet követően az adatok általában konzisztensek voltak ezekkel az eredményekkel, de a bevont betegek száma ez után az idő

után csökkent. 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 átlagos különbség mutatkozott a megszokott látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és a megszokott 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

Adalimumab-ellenes 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.

Az immunogenitási vizsgálatok termékspecifikusak, így az antiteststráták összehasonlítása más termékekével nem helyes.

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 adalimumab 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) kaptak. Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m^2 , legfeljebb 40 mg Hulo-t 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 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.

18. táblázat Pediátriai ACR 30 válasz a JIA-vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		MTX-tal nem kezelt	
Fázis				
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 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 placebocsoportban 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, 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), 40 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 (pl. 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 válaszerőteljesítmények 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.

Gyermekkori 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- (Gyermekkori 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 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 (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-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 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-t) 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.

Gyermekkori 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.

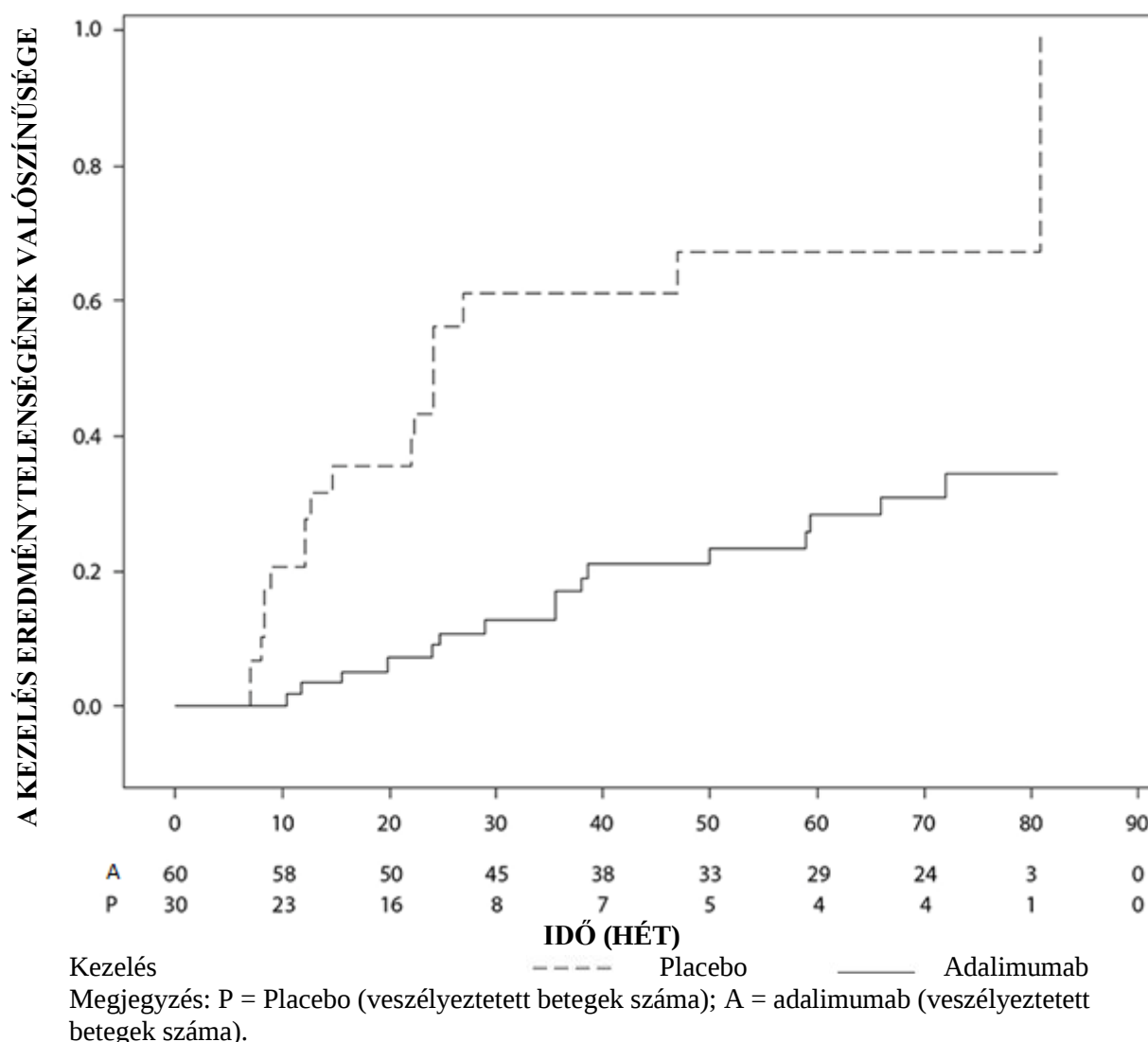
Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű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



5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A kéthetente 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózis 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) szérum-adalimumab-koncentráció értéke 5,6 ± 5,6 mikrogramm/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták, míg 10,9 ± 5,2 mikrogramm/ml (47,7% CV) a kiegészítő metotrexát-kezelés esetén.

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

Azoknál a 6-17 éves, enthesitis-asszociált arthritisen szenvedő betegeknél, akik 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózisu 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 együttadott metotrexát nélkül alkalmazták és 11,8 ± 4,3 mikrogramm/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

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

Közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél 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 (±SD) maradék szérumsadalimumab-koncentráció 15,7±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±6,1 mikrogramm/ml volt.

Azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos (±SD) maradék szérumsadalimumab-koncentráció a Standard dózissal kezelt csoportjában 9,5±5,6 mikrogramm/ml, míg az Alacsony dózissal kezelt betegeknél 3,5±2,2 mikrogramm/ml volt. Az átlagos maradék koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos (±SD) szérumsadalimumab-koncentráció az 52. héten 15,3±11,4 mikrogramm/ml (40/20 mg hetente), illetve 6,7±3,5 mikrogramm/ml (20/10 mg hetente) volt.

Az adalimumab expozícióját 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 évnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

Dózis-hatás összefüggés gyermekeknél és serdülőknél

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 gyermekeknél a PASI 75 és a PGA szerinti tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális érték 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}) 5-6 liter között változott, és az átlagos terminális 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 legalacsonyabb 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 minimális szérumkoncentrációja csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazmakoncentráció átlagértéke 5 mikrogramm/ml volt a kéthetente 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten hozzávetőlegesen 5,5 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumabot adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 mikrogramm/ml-ot 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 a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8-10 mikrogramm/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás 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 arthritisen, hidradenitis suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab-clearance. A testsúlykülönbség 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 koncentrációja 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 adagolású dózistoxicitási, valamint genotoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Makákómajmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0 mg/ttkg, 30 mg/ttkg illetve 100 mg/ttkg dózisu adalimumabot adtak makákómajmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard termékenységi vagy postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitestmodell hiányában, mivel az

adalimumab a rágszáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágszálókbán neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-glutamát,
Szorbit (E420),
Metionin,
Poliszorbit 80,
Sósav (pH beállításához),
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 a Hulio előretöltött injekciós fecskendő legfeljebb 25 °C-on, maximum 8 hétig tárolható. Az előretöltött fecskendőt fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 8 hetes időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Hulio 20 mg oldatos injekció előretöltött, automata tűvédővel ellátott, egyszer használatos injekciós fecskendőben. Az injekciós fecskendő ciklo-olefin polimer műanyagból készült (klórbutil gumi) dugóval, és (rozsdamentes acél) tűvel, valamint (butil/dién keverék polimer és polipropilén) tűvédő kupakkal van ellátva.

Csomagolási egységek:

- 1 db előretöltött fecskendő
2 db előretöltött fecskendő

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13
DUBLIN
Írország
D13 R20R

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1319/009

EU/1/18/1319/010

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. augusztus 03

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hulio 40 mg/0,8 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos injekciós üvegben.

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

Ismert hatású segédanyag

38,2 mg szorbit (E420) injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Áttetsző vagy kissé opálos, színtelen vagy halvány barnássárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

A Hulio 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 antirheumatic drug, DMARD). A Hulio 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

A Hulio 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

A Hulio 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

A Hulio aktív közepesen súlyos, illetve súlyos hidradenitis suppurativa (acne inversa) kezelésére javallott olyan serdülőknél 12 éves kortól, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás HS kezelésre (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Gyermekekori Crohn-betegség

A Hulio közepesen súlyos, illetve súlyos aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésekre, beleértve a primer étrendi kezelést, egy kortikoszteroidot és egy immunmodulánst vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Gyermekekori colitis ulcerosa

A Hulio közepesen súlyos, illetve súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), 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.

Gyermekekori uveitis

A Hulio a krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évnél idősebb gyermekeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Hulio-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a Hulio indikációs listájában szereplő betegségek diagnosztikájában és kezelésében. Javasolt, hogy a személyek a Hulio-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Hulio-val kezelt betegek egy emlékeztető kártyát kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Hulio-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Hulio-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

A Hulio ajánlott dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, 2 éves kor feletti betegeknek a testtömegtől függ (1. táblázat). A Hulio-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: A Hulio dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises betegeknek

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg és <30 kg között	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 kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

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

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Enthesitis asszociált arthritis

A Hulio ajánlott dózisa enthesitis asszociált arthritises, 6 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (2. táblázat). A Hulio-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

2. táblázat: A Hulio dózisa enthesitis asszociált arthritises betegeknél

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

Az adalimumabot nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb, enthesitis asszociált arthritises betegeknél. A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermeckori plakkos psoriasis

A Hulio ajánlott dózisa plakkos psoriasisos, 4-17 év közötti betegeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: A Hulio dózisa plakkos psoriasisos gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg és <30 kg között	A kezdő dózis 20 mg, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 20 mg követett.
≥ 30 kg	A kezdő dózis 40 mg, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg követett.

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

Ha ismételt Hulio-kezelés javasolt, az alábbi adagolási útmutatót és kezelési időtartamot kell követni.

Az adalimumab biztonságosságát plakkos psoriasisos gyermekeknél átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

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

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

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

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat az adalimumabbal HS-es serdülőknél.

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

A Hulio ajánlott dózisa a 0. héten 80 mg, amit az 1. héttől kezdve 40 mg subcutan adott injekció követ minden második héten.

Azoknál a serdülőkorú betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kéthetente adagolt 40 mg Hulio-kezelésre, megfontolandó a Hulio dózisát heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

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

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

Amennyiben a kezelés megszakadt, a Hulio 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.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Hulio ajánlott dózisa Crohn-betegséggel élő, 6-17 év közötti betegeknél a testtömegtől függ (4. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: A Hulio dózisa Crohn-betegséggel élő gyermekeknél

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 lehet, 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 lehet, 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 növelése:

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

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.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori colitis ulcerosa

A Hulio ajánlott dózisa colitis ulcerosával élő, 6-17. év közötti betegeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

5. táblázat: A Hulio dózisa colitis ulcerosával élő gyermekeknél

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 a Hulio-kezelés alatt töltik be a 18 éves kort, folytatniuk kell az előírt fenntartó kezelést.

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

A Hulio-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori uveitis

A Hulio ajánlott dózisa uveitises, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (6. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermekekori uveitis esetében nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát kezelés nélküli Hulio-kezeléssel kapcsolatban.

6. táblázat: A Hulio dózisa uveitises gyermekeknél

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

A Hulio-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknél vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknél egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése

előtt. Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok a Hulio telítő dózisának 6 évnél 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 kockázatainak évente történő kiértékelése (lásd 5.1 pont).

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Vese-és/vagy májkárosodás

Ezekben a betegpopulációkban nem vizsgálták az adalimumabot. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

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

40 mg-os injekciós toll és 40 mg-os előretöltött injekciós fecskendő is a betegek rendelkezésére áll a teljes 40 mg-os dózis beadásához.

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

Nyomon követhetőség

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

Fertőzések

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

A Hulio-kezelés nem kezdhető aktív fertőzőes betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endémiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Hulio-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd: *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Hulio-val való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki, az adalimumabbal való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő

antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön a Hulo adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések, illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunszuppresszív szerek 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

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

A Hulo-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis tekintetében. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisos kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrővizsgálatok (úgy mint tuberculin bőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegemlékeztető Kártyán. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az ál-negatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberculosis, a Hulo-kezelést nem szabad elkezdeni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetben nagyon gondosan kell mérlegelni a kezelés kockázat/haszon arányát.

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

Ha látens tuberculosisot diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelésnek a Hulo alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Hulo-kezelés indítása előtt az antituberkulotikus 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 antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei adalimumabbal kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, az adalimumab kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy ha a Hulo-kezelés alatt vagy után a tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunist fertőzések:

Az adalimumab kezelést kapó betegeknél opportunist fertőzéseket, 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 panaszok 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 a Hulo 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

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

Az adalimumab terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve annak befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e náluk aktív HBV fertőzésre utaló panaszok és tünetek. A HBV hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Hulo adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinisációs betegség (közte a Guillan–Barré-szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával társultak. A gyógyszerrel felíró orvosnak különös gondot kell eljárnia olyan esetekben, amikor adalimumab-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisációs betegséggel élő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Hulo adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitises betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Hulo-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során az adalimumab alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő az adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során. Adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anaphylaxiát. Ha anaphylaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Hulo adását azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritises, adalimumabbal kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hiperszenzitivitási reakciót, 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 kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. Posztmarketing alkalmazás körülményei között TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémia eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritises 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 rizikója nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 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 immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-blokkolókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T-sejtes lymphomás eseteket észleltek. A T-sejtes lymphoma ezen 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 vagy 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 a Hulio-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél az adalimumab kezelést malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek adalimumab kezelésbe való bevonásának 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 psoralen + ultraibolya A sugárzás (PUVA) kezelést kaptak, a Hulio-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közepesen súlyos-súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálat. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontroll-csoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, 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-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumab kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag

jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben a Hulio-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). Az adalimumab-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitest-választ figyeltek meg a standard 23-valens Pneumococcus vakcinával, valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhet-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogy gyermekeknél és betegeknél az adalimumab kezelés megkezdése előtt, ha lehetséges adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

Az adalimumabbal kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó adalimumab injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG vakcina) adása.

Pangásos szívelégtelenség

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

Autoimmun folyamatok

A Hulio-val való kezelés során előfordulhat auto-antitestek képződése. Az adalimumab hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Hulio alkalmazása után lupusszerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Hulio alkalmazását (lásd 4.8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása

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

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

Műtétek

Az adalimumabbal kezelt betegek körében végzett műtéti beavatkozásokról korlátozottan állnak rendelkezésre biztonságossági tapasztalatok. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Húlio-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt, arthroplastikán áteső betegekkel kapcsolatos 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 évnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyiküknél ez végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Ismert hatású segédanyagok

Szorbit

Ez a gyógyszer szorbitot (E420) tartalmaz. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható.

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 monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticás betegek körében is. Ha az adalimumabot kombinációban adták 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).

A Húlio és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

A Húlio és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását, és az alkalmazás folytatását az utolsó Húlio-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 esetet, mikor 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 Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vontak be. Az elsődleges végpont a major születési rendellenesség 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 konfidencia-intervallum [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 esetében 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 fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra 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-gátlást okozó hatása miatt a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába. Emiatt ezeknél a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának a kockázata. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó adalimumab-injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG-oltás) adása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-ában 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 adalimumab 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

A Hulo csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Hulo alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági 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 arthritises, juvenilis idiopathiás arthritises (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises és enthesitis asszociált arthritises), valamint axialis spondyloarthritises (spondylitis ankylopoeticás (SA) és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritises), arthritis psoriaticás, Crohn-betegséggel élő, colitis ulcerosás, psoriasisos, hidradenitis suppurativás és uveitises betegeket választottak be. A pivotális, kontrollos vizsgálatok során 6089 beteg részesült adalimumab kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollos periódusban.

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 (mint 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.

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 halálos kimenetelű és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a sepsist, az opportunist fertőzést és a TBC-t), HBV reaktiválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát (HSTCL)).

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

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekbetegeknél 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 ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) 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, mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve: alsó és felső légúti fertőzések, pneumonia, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis és herpes vírus okozta pneumonia)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, a candidiasist és az influenzát), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist), bőr- és lágyrész-fertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotizáló fasciitist és a herpes zostert), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist), opportunisták fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹⁾ ,
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalis sejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát), jóindulatú daganatok
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot), melanoma**
	Ritka	Leukaemia ¹⁾
	Nem ismert	Hepatosplenikus T-sejtes lymphoma ¹⁾ , Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹⁾ , Kaposi-sarcoma

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hiperszenzitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát)
	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, hyperglycaemia, hypophosphatemia, dehydration
Pszichiátriai betegségek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypesthesiát), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történések ¹⁾ , tremor, neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisatiós betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain–Barré-szindróma) ¹⁾

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Kettőslátás
Fül és labirintus betegségek	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívmegállás
Vascularis betegségek	Gyakori	Hypertonia, kipirulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, artériás occlusio, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Tüdőembólia ¹⁾ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹⁾
	Ritka	Tüdőfibrosis ¹⁾

Szervrendszeri kategóriák	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	Bélperforáció ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszint
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis, hepatitis B reaktiválódás 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)
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist) ¹⁾ , urticaria, véraláfutás (beleértve a purpurát), dermatitis (beleértve az ekcémát), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegképződés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens–Johnson-szindróma ¹⁾ , angiooedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ , lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupusszerű szindróma ¹⁾
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Vesekárosodás, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
Genitalis rendszer és emlő betegségek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező erythemat)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar és vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlását), az autoantitest vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS elleni antitestet), a vér laktát-dehidrogenáz szintjének emelkedése
	Nem ismert	Testtömeg növekedése ²⁾
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Csökkent gyógyulási készség

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információk találhatóak.

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán jelentett adatokat 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 az adalimumabbal hetente kezelt, HS-es betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Uveitis

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók

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 kontrollos csoportban 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 a placebóval vagy aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában betegévenként 1,46 volt. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti 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 adalimumabot kapók csoportjában, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval vagy aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollos és a nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be, többek között tuberculosistról (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

Az adalimumabbal juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises és enthesitis asszociált arthritises) betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249, gyermek-, illetve serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül egy Crohn-betegséggel élő gyermekek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192, gyermek-, illetve serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisos gyermekeknél és serdülőknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 80,0 betegévnyi expozíciónak kitett, 77 gyermeknél és serdülőnél nem figyeltek meg malignitást. Colitis ulcerosás gyermekeknél és serdülőknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 65,3 betegévnyi expozíciónak kitett, 93 gyermeknél és serdülőnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitises gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett, 60 gyermeknél és serdülőnél nem figyeltek meg malignitást.

Az adalimumab hatásait közepes vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritises, spondylitis ankylopoeticás, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritises, arthritis psoriaticás, psoriasisos, hidradenitis suppuratívás, Crohn-betegséggel élő, colitis ulcerosás és uveitises 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 konfidencia intervallum) a 5291 adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5), ezzel szemben a 3444 fős kontroll-csoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt 1000 betegévre számítva (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 konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 8,8 (6,0; 13,0), míg a kontrollcsoportban 3,2 (1,3; 7,6) volt 1000 betegévre számítva. Ezen bőrráktípusok közül a laphám carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumab csoportban 2,7 (1,4; 5,4), a kontrollcsoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt 1000 betegévre számítva. A lymphomák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek körében 0,7 (0,2; 2,7), a kontrollal kezelt betegek esetében 0,6 (0,1; 4,5) volt 1000 betegévre számítva.

Ezen vizsgálatok kontrollos részei és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztéses vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével) 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 1000 betegévre számítva.

A forgalomba hozatal után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a spontán jelentésekből származó, rosszindulatú daganatokra vonatkozó bejelentések gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év. A spontán jelentésekből származó, nem melanomás bőrrákra és a lymphomákra vonatkozó bejelentések gyakorisága 1000 beteg-kezelési évre számítva 0,2, illetve 0,3 volt (lásd a 4.4 pontban).

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

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavó mintákban 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 kezelt betegek 11,9%-ánál, míg a placebo 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 beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritises és arthritis psoriaticás betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4–104 hetes ellenőrzött periódusban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 3,7%-ánál, míg a kontroll kezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

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

Crohn-betegséggel és colitis ulcerosával élő betegeknél adalimumabbal végzett, 4–52 hetes III. fázisú kontrollos vizsgálatokban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése

az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál, illetve a kontroll kezeléssel kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegséggel élő betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatban két, testtömegre korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 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, az ALT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisos betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú, kontrollós, 12–24 hetes vizsgálatokban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll kezelést kapó betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisos gyermekkori betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő az ALT-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedése.

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

Uveitises felnőtt betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, legfeljebb 80 hétig tartó kontrollós vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontrollal kezeltéknél 105,0 nap medián expozíciós idő esetén, az ALT-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, illetve a kontrollal kezelt 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 a magasabb ALT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint pl. a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatist az adalimumabbal kezelt betegeknél.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin kezelés

Felnőttkori Crohn-betegséggel 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 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek dózis-korlátozó toxicitás jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/kg-os dózis többszöröse 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

A Hulo hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://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 sejt felszíni TNF receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, amelyeket a TNF indukál vagy szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjének változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC_{50} értéke 0,1–0,2 nM).

Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritises betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis fehérjék (C-reaktív protein – CRP), a vörösvértest-süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjében, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porc szövet pusztulását eredményező szöveti remodellingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumban szintjében 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 α csökkent expresszióját is. A bél nyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyulladására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritises felnőttek

Az adalimumabot több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritis kapcsán 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 arthritises, ≥ 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 vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10–25 mg volt. 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 évesek vagy annál idősebbek voltak és esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20 vagy 40 mg adalimumabot kaptak subcutan 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 súlyos és súlyosan aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5 – 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót 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 egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, amely során kéthetente 40 mg adalimumabot/metotrexátot (MTX) 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 és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás 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 felnőtt, 799 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 metotrexát kombinációban adott 40 mg adalimumab, 40 mg adalimumab monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve rheumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának üteme csökken-e. Az első 104 hetes kezelést követően 497 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, amely során kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak, legfeljebb 10 évig.

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

ACR válasz

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

8. táblázat: ACR válasz placebokontrollos vizsgálatokban (a 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 a 24. héten, RA II vizsgálat a 26. héten, RA III vizsgálat a 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 vizsgálatban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index [HAQ], CRP [mg/dl] értéke) mindegyike egyedileg is javulást mutatott 24, illetve 26 hét elteltével a placebocsoporthoz képest. A 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 207 betegből, akiket kéthetente 40 mg adalimumabra randomizáltak, 114 betegnél folytatták a 40 mg adalimumab kezelést minden második héten, 5 éven keresztül. Közülük 86 beteg (75,4%) adott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) adott ACR 50 választ és 41 beteg (36%) adott 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%) adott ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) adott ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban az adalimumabbal és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el, mint a placebóval 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 vizsgálat kezdete 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 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	MTX-tal kezelt n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab / MTX 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

Válasz	MTX-tal kezelt n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab / MTX n = 268	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
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 p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint.

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

^c 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. hétre az adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 (CRP) <2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20,6% és az adalimumab monoterápiában részesült 23,4% beteggel. 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 nemrég diagnosztizált mérsékelt súlyos – súlyos rheumatoid arthritise volt a betegnek. 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 kiterjesztéses 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 körülbelül 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiai értékeltek, és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Adalimumabbal/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknél (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, amelynek definíciója a teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás 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, amelynek definíciója a teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest.

10. táblázat: Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónap elteltével

	Placebo / MTX ^a	40 mg adalimumab / MTX, kéthetente	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 konfidencia intervallum a metotrexát és az adalimumab pontérték változása közötti különbségre.

^c Rank analízis alapján.

^d Ízületi rés beszűkülése (JSN – Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is megerősítették és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: Az RA V vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 52 hét elteltével

	MTX-tal kezelt n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab n = 274 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab / MTX 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 p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint.

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

^c 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 százaléka (a módosított teljes Sharp pontérték változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (rendre 63,8%, illetve 61,2%), összehasonlítva a metotrexát monoterápia eredményével (rendre 37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és az adalimumab monoterápiával (rendre 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 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 aktivitás

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti megfelelően és jól kontrollált vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő

életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a kiindulástól a 6. hónapig statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. hétre. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey – SF-36) eredményei szerint a kéthetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak az adalimumab összes dózisa és adagolási módja esetében, mind a négy vizsgálatban. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős 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 a metotrexát és az adalimumab monoterápiát kapó csoportokhoz viszonyítva; ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztéses 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 psoriasisos felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 -es, ill. ≥ 10 -es PASI), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. 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 psoriasisos felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akiknek egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisuk is volt, és szisztémás kezelésre vártak.

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 dózissal 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, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot vagy placebót kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási orvosok globális értékelő indexe (PGA) pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban részt vevők 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 placebóéval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát dózist kaptak, és azt 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 dózis követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs az adalimumab 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. hétre elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI-pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA (Physician's Global Assessment) 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 kiterjesztéses vizsgálatba való beválogatásra, amelyben az adalimumabot legalább további 108 héten át kapták.

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

12. táblázat: Ps I vizsgálat (REVEAL) – a 16. heti hatásossági eredmények

	Placebo N = 398 n (%)	40 mg adalimumab, kéthetente 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

13. táblázat: Ps II vizsgálat (CHAMPION) – a 16. heti hatásossági eredmények

	Placebo N = 53 n (%)	MTX-tal kezelt N = 110 n (%)	40 mg adalimumab, kéthetente 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 válasz 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 pontos PASI pontszám növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 fő PASI 75 választ mutató beteg részesült folyamatos adalimumab kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta az adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapszusig („közepesen súlyos” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelt kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. 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, „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 betegeknél, akiknek volt relapszusuk és 88,8% [95/107] olyanoknál, akiknek nem volt relapszusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint abbahagyása előtt.

A placebóhoz (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 jelentős volt a placebóhoz 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) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze a placebóval 72 betegnél, akiknek közepesen súlyos – súlyos krónikus plakkos psoriasisuk és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisuk volt. A betegek placebót vagy 80 mg adalimumab kezdődózt kaptak, amelyet 40 mg adalimumab követett minden második héten (egy héttel a kezdődózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tisztá” vagy „majdnem tisztá” 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 a placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos – súlyos köröm psoriasisos 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 (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 14. táblázat). Az adalimumab köröm psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőr-érintettség mellett ($BSA \geq 10\%$ [a betegek 60%-a] és $BSA < 10\%$ és $\geq 5\%$ [a betegek 40%-a]) igazolták.

14. táblázat: Ps IV vizsgálat – a 16., 26. és 52. heti hatásossági eredmények

Végpont	16. hét Placebokontrollos		26. hét Placebokontrollos		52. hét Nyílt elrendezésű
	Placebo N = 108	40 mg adalimumab, kéthetente N = 109	Placebo N = 108	40 mg adalimumab, kéthetente N = 109	40 mg adalimumab, kéthetente N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
Tiszta/minimális PGA-F, és ≥ 2 fokozatnyi javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Az összesített 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 betegeknek a bőrgyógyászati életminőségi index (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 suppurativás (HS) felnőtt betegeknek értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal, akik a legalább 3 hónapos szisztémás antibiotikum kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS-I és HS-II-es betegeknek legalább 3 tályoggal vagy gyulladásos csomóval járó Hurley Stage II vagy Hurley Stage III stádiumú betegségük volt.

A HS-I vizsgálat (PIONEER I) 307 beteget értékelt 2 kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek 160 mg kezdeti dózisu placebo vagy 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” időszakban adalimumabot kaptak, a „B” időszakban ismét randomizálták a 3 kezelési csoportból 1-be (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten vagy placebo a 12–35. hétig). Az „A” időszakban a placebo csoportba randomizált betegek a „B” időszakban 40 mg adalimumabot kaptak minden héten.

A HS-II vizsgálat (PIONEER II) 326 beteget értékelt 2 kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebo vagy 160 mg kezdeti dózisu vagy 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 orális antibiotikum terápiát a vizsgálat alatt. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az „A” időszakban adalimumabot kaptak, a „B” időszakban ismét randomizálták a 3 kezelési csoportból 1-be (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten vagy placebo a 12–35. hétig). Az „A” időszakban a placebo csoportba randomizált betegek a „B” időszakban placebo kaptak.

A HS-I és HS-II vizsgálatban részt vevő betegek alkalmasak voltak belépni egy nyílt, kiterjesztett vizsgálatba, 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 góc 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 betegeknek, 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 placebo 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 betegeknek a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

15. táblázat: A HS-I és HS-II vizsgálat 12. heti hatásossági eredményei

	HS-I vizsgálat		HS-II vizsgálat	
	Placebo	40 mg adalimumab, hetente	Placebo	40 mg adalimumab, 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%)*
A bőrfájdalom $\geq 30\%$ -os 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 kiinduláskor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke ≥ 3 a 0-tól 10-ig terjedő Numerikus értékelő skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan erős 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 placebocsoportba 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 számottevő javulást mutattak ki a placebohoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez képest a Dermatológiai életminőség index-szel mérve (DLQI; HS-I és HS-II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a Kezelési elégedettség kérdőív – gyógyszerelés részével (TSQM, HS-I és HS-II vizsgálat) és a fizikai egészséggel az SF-36 fizikális komponens összefoglaló pontszám által (HS-I vizsgálat).

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 gyakoriságát kéthetenkéntire csökkentették, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 16. táblázat).

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

	Placebo (kezelés leállítása) N = 73	40 mg adalimumab, kéthetente N = 70	40 mg adalimumab, 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 Azon betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a 12 hetes kezelés után.

^b Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésére vonatkozó, protokollban meghatározott kritériumoknak, 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%).

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát több mint 1500, közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegséggel (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 – ≤ 450) élő betegnél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan 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 fő, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebo kezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg adalimumab a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg adalimumab 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, illetve 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 betegeket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg-os dózissal, 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 kiváltása (a betegek százaléka)

	CD I vizsgálat: Infliximabbal még nem kezelt betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	Placebo N = 74	80/40 mg adalimumab N = 75	160/80 mg adalimumab N = 76	Placebo N = 166	160/80 mg adalimumab 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 placebo kezelés 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 regisztráltak; a 160/80 mg dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek nemkívánatos hatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-ánál (499/854 betegnél) mutatkozott klinikai válasz; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. hétre 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 részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF-antagonista expozíciótól.

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

18. táblázat: Klinikai remisszió és válaszreakció fenntartása (a betegek százaléka)

	Placebo	40 mg adalimumab, kéthetente	40 mg adalimumab, hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
≥90 napja szteroidmentesen remisszióban levő 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%*
≥90 napja szteroidmentesen remisszióban levő betegek ^a .	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 az adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált arányok páronkénti összehasonlítására vonatkozóan.

** p < 0,02 az adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált arányok páronkénti összehasonlítására vonatkozóan.

^a A kiinduláskor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebo kezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. 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 részaránya (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 vizsgálatban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegségspecifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetére azoknál a betegeknél, akiket az adalimumab 80/40 mg, illetve az adalimumab 160/80 mg csoportba randomizáltak, a placebocsoportba 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 panuveitises felnőtt betegeknél (az izolált anterior uveitises 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, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva kezdve minden második héten adott 40 mg adalimumab követett. Egy nem biológiai immunuszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217 fő, kortikoszteroid kezelés (napi 10–60 mg prednizon per os) ellenére aktív uveitises beteget értékelték. Minden beteg 2 hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor,

amelyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétre a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226 fő, inaktív uveitises 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: gyulladásochorioretinalis és/vagy gyulladásochoretinalis vascularis léziók, elülső csarnoki sejtszint, üvegtesti homály mértéke és a legjobb korrigált látásélesség.

Az UV I és az UV II vizsgálatot befejező betegek alkalmasak voltak egy nem kontrollos, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba való beválasztásra, melyet eredetileg 78 hetesre terveztek. A betegek a 78. héten túl is kaphatták a vizsgálati gyógyszert, egészen addig, amíg jogosulttá váltak az adalimumab ellátásra.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknel, 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 eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés Kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt idő közéértéke (hónap)	HR ^a	95%-os CI a HR-re vonatkozóan ^a	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

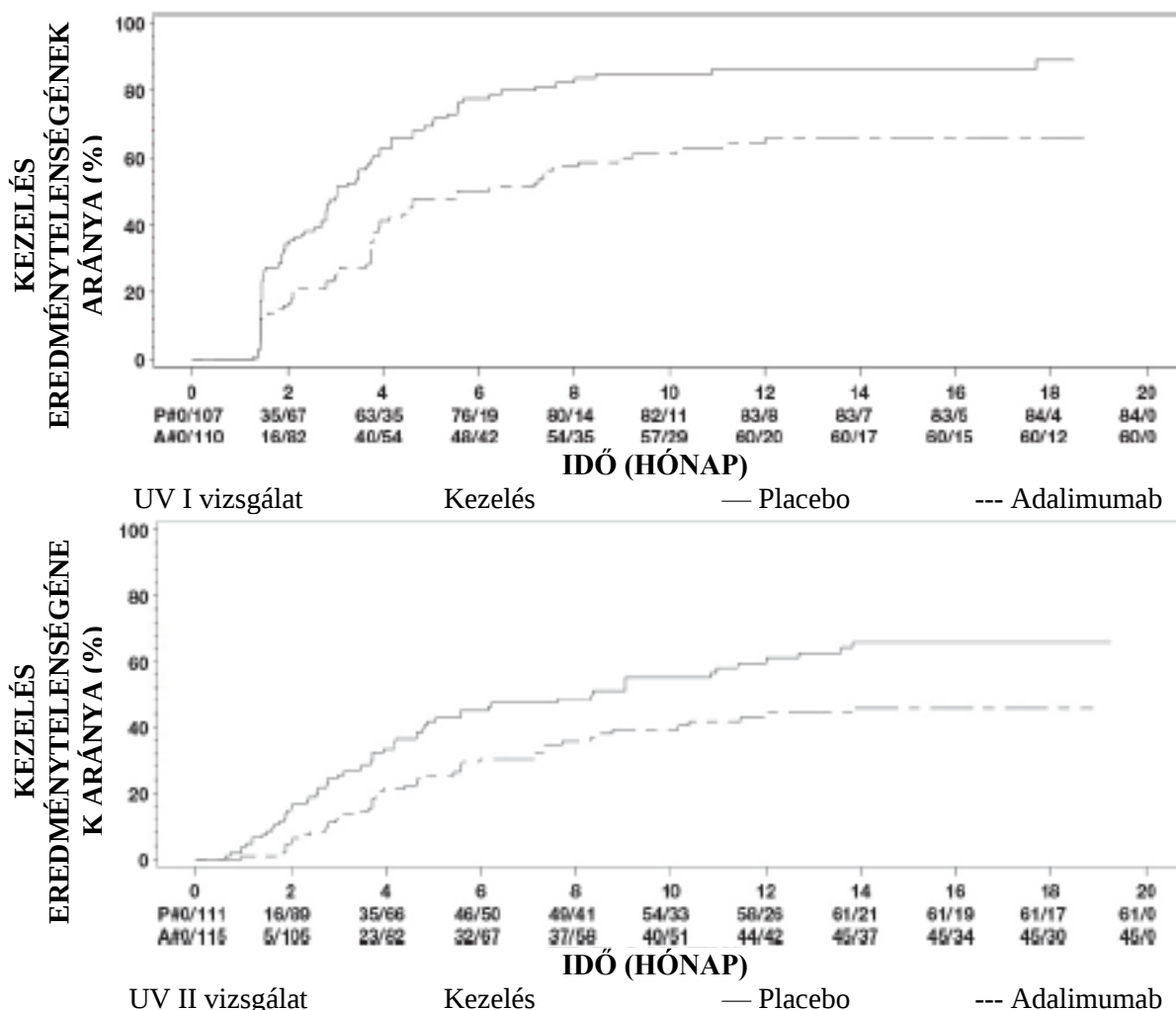
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat), illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzúrázták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

^a Az adalimumab placebóval szembeni HR-értéke arányos kockázati 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) összegző 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 résztvevő 424 beteg közül 60 fő bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például adminisztratív eltérések miatt, vagy mert a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehályog-műtét vagy vitrectomia következtében), és került kizárársra 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 (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten. A 78. hetet követően az adatok általában konzisztensek voltak ezekkel az eredményekkel, de a bevont betegek száma ez után az idő után csökkent. 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 a megszokott látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és a megszokott 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-ellenes antitestek alakulhat ki. Adalimumab-ellenes 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 arthritises 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-s gyermek körében. 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 őket. A nem-MTX csoportba azok a betegek tartoztak, akik korábban még nem részesültek MTX kezelésben (naive), vagy a vizsgálati adalimumab 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 kiinduláskor, n (%)	A legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózis
4–7 év	31 (18,1)	10, 20 és 25 mg
8–12 év	71 (41,5)	20, 25 és 40 mg
13–17 év	69 (40,4)	25, 40 és 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, amelyben 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 kiterjesztéses fázisba.

21. táblázat: Pediátriai ACR 30 válasz a JIA vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		MTX-tal nem kezelt	
Fázis				
OL-LI 16 hét				
Pediátriai ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági kimenetek				
Kettős vak, 32 hét	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32 hetes időszak 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. hétre (n = 144), a pediátriai ACR 30/50/70/90 válaszok a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár hat 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-tal kombinációban ajánlott, 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 és <4 év között, vagy 4 év és afeletti, testtömegük <15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos aktív JIA-val éltek. 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-et, néhány betegnél pedig kortikoszteroidok vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentők (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. hétre (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 beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6–17 év), akiknek közepesen súlyos enthesitis asszociált arthritise volt. A betegek 24 mg/testfelszín m², legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak randomizálás után kéthetente, 12 hétig. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m², legfeljebb 40 mg subcutan adalimumabot kaptak kéthetente, további legfeljebb 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 csökkenés –62,6% (a medián százalékos változás –88,9%) volt, a placebocsoportban pedig –11,6% (a 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.

Gyermekkori plakkos psoriasis

Az adalimumab hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontroll vizsgálatban értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisos gyermek bevonásával végeztek (Physician's Global Assessment – PGA – orvos globális értékelése szerint ≥ 4 vagy $>20\%$ testfelület érintettség, vagy $>10\%$ testfelület érintettség nagyon vastag elváltozásokkal, vagy a Psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) ≥ 20 vagy ≥ 10 klinikailag jelentős arc, genitális vagy kézfej/lábfej érintettséggel), akiknél a helyi kezelés és fényterápia vagy fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/kg (legfeljebb 40 mg), 0,4 mg/kg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak kéthetente vagy 0,1–0,4 mg/kg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. A 16. hétre több 0,8 mg/kg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a kéthetente 0,4 mg/kg adalimumabbal, vagy metotrexáttal kezelt betegek.

22. táblázat: Gyermekkori plakkos psoriasis, hatásossági eredmények a 16. héten

•	MTX ^a N = 37	0,8 mg/kg adalimumab, 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/kg szemben a metotrexáttal.

^c p = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg szemben a metotrexáttal.

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és PGA 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/kg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszarányok hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak időszakhoz: 78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz (19 betegből 15), és 52,6%-nál alakult ki PGA tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában, a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéket akár további 52 hétig fenn tudták tartani új biztonságossági esemény nélkül.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat az adalimumabbal HS-es serdülőknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknek a felnőtt HS betegeknek mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy 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 gyermekgyógyászati betegeknek, 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 testtömegtől függő dózisokkal (<40 kg vagy ≥40 kg) 192 fő, 6–17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegséggel (CD) élő gyermekeknek, amely a definíció szerint >30-as PCDAI (Gyermekekori Crohn-betegség aktivitási index) pontszám 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 elrendezésű indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a ≥40 kg testtömegű betegeknek, illetve 80 és 40 mg a <40 kg testtömegű betegeknek.

A 4. héten a betegeket 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 klinikai remisszió volt, amely a definíció szerint ≤10-es PCDAI pontszám.

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

24. 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 és az alacsony dózis összevetéséhez.

25. táblázat: Gyermekkori CD vizsgálat – Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok elhagyása és fistula remisszió

	Standard dózis: 40/20 mg kéthetente	Alacsony dózis: 20/10 mg kéthetente	p-érték¹
Kortikoszteroidok elhagyása	N = 33	N = 38	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok elhagyása²	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 a standard dózis és az alacsony dózis összevetéséhez.

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

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

Mindkét kezelési csoportban a testtömeg index 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-at) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is megfigyelték.

A gyermekkori CD vizsgálatból száz 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 92,0%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Gyermekkori colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és serdülőnél, 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: így 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) dózisa, vagy minden második héten adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózisa. 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 betegeknel), legalább 2 pontos (a 8. héten 3–4-es PMS pontszámú betegeknel) vagy legalább 1 pontos (a 8. héten 5–6-os pontszámú betegeknel) 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 dózisa vagy 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózisa randomizáltak, 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 betegeknel, 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 betegeknel 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. 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, az FMS szerinti nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás pontszám ≤ 1) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten remisszióban lévő betegeknel, 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 lévőknel	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 Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó betegeknel 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 (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. és az 1. héten N=47
Klinikai remisszió PUCAI szerint	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinikai remisszió 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		

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat3. 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.

Gyermekkori uveitis

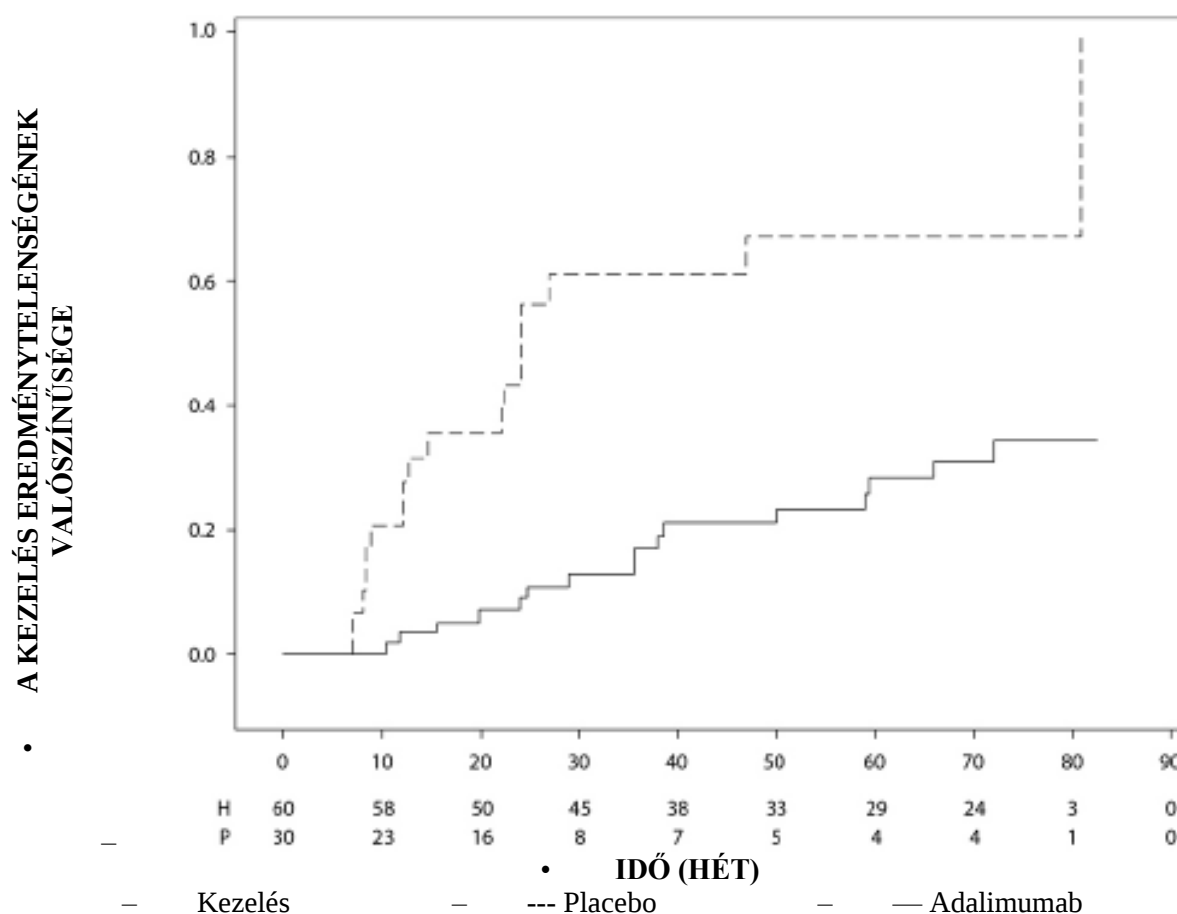
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90 fő, 2–18 éves korú, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitises, legalább 12 hetes metotrexát kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (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 kockázati arány 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 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózis subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknél, akiknek életkora 4–17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20. héttől a 48. hétig mért értékek) szérumban adalimumab koncentráció értéke 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül adták, míg 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) volt kiegészítő metotrexát kezelés esetén.

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

Azoknál a 6–17 éves, enthesitis asszociált arthritises betegeknél, akik 24 mg/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 µg/ml volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül alkalmazták, és 11,8 ± 4,3 µg/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél, akik 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, az átlagos ($\pm$ SD), dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab koncentráció körülbelül $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (79% CV) 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 Crohn-betegséggel élő gyermekkorú betegeknek 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 ($\pm$ SD) maradék szérumban adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ 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 $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ volt.

Azoknál a betegeknek, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos ($\pm$ SD) maradék szérumban adalimumab-koncentráció a Standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$, míg az Alacsony dózissal kezeltéknél $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ volt. Az átlagos maradék koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknek, akik kéthetenkénti adalimumab kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknek, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos ($\pm$ SD) szérumban adalimumab-koncentráció az 52. héten $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, hetente) volt.

Az adalimumab expozícióját uveitises 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 évnél 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-a (pJIA és ERA) betegeknek végzett klinikai vizsgálatok adatai 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 $\mu\text{g/ml}$ (95%-os CI: 1–6 $\mu\text{g/ml}$) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisos 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 $\mu\text{g/ml}$ (95%-os CI: 0,4–47,6 és 1,9–10,5) volt.

Felnöttek

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúskoncentrációt 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/kg-tól 10 mg/kg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumban koncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/kg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (Vss) 5–6 liter között változott, és az

átlagos féléletidő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumban a koncentráció 31–96%-a volt.

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

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazmakoncentráció átlagértéke 5 µg/ml volt a kéthetenként 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

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

Crohn-betegséggel élő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő dózisa a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményezett az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumabot adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 µg/ml-t ért el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegséggel élő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó dózisként.

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

Uveitises felnőtt betegeknél a 80 mg-os telítő dózisa a 0. héten, amelyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8–10 µg/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás 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 arthritisen, hidradenitis suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab – clearance. A testsúlykülönbség 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 vesekárosodott betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Közönséges makákókon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrio-foetális fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt toxikus hatásának felmérésére, aminek során 0 mg/kg, 30 mg/kg, illetve 100 mg/kg dózisu adalimumabot adtak a majmoknak (csoportonként 9–17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard fertilitás és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitest modell hiányában, mivel az adalimumab a rágcsőló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágcsőlókból neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-glutamát
Szorbit (E420)
Metionin
Poliszorbát 80
Sósav (a pH beállításához)
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 a dobozban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Hulio 40 mg oldatos injekció gumidugóval (fluoropolimerrel bevont butilgumi), alumínium zsugorfóliával és lepattintható védőzárral ellátott, egyszer használatos injekciós üvegben (I-es típusú üveg).

Minden egyes egységcsomag 1 db injekciós üveget (0,8 ml steril oldatot), 1 db üres steril injekciós fecskendőt, 1 db steril tűt, 1 db steril injekciós üveg adaptert és 2 db alkoholos törlőt tartalmaz.

2 db csomagot tartalmazó gyűjtőcsomag.

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

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 17.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. augusztus 03

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós fecskendőben

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós fecskendőben

40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött fecskendőben.

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött injekciós tollban.

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

Ismert hatású segédanyag

38,2 mg szorbit (E420) egyadagos, előretöltött injekciós fecskendőben vagy előretöltött injekciós tollban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Áttetsző vagy kissé opálos, színtelen vagy halvány barnássárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Hulio metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- Közepesen súlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- Súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Hulio monoterápiaként is alkalmazható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát kezelés nem megfelelő.

Az adalimumab csökkenti a röntgennel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

A Hulio 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 antirheumatic drug, DMARD). A Hulio 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

A Hulio 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)

A Hulio a 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

A Hulio-kezelés javallott az olyan, felnőttkori súlyos axiális spondyloarthritises betegeknél, akiknél az SPA-nak megfelelő röntgeneltérés nem mutatható ki, de a gyulladás objektív jelei emelkedett CRP-vel és/vagy MRI vizsgálattal igazolhatók, és akik nem reagáltak megfelelően a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre vagy nem tolerálták azokat.

Arthritis psoriatica

A Hulio javallott felnőttkori aktív és progrediáló arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel. Az adalimumab röntgenfelvételekkel igazoltan csökkenti a perifériás ízületi károsodások progressziós rátáját a betegség sokizületi szimmetrikus altípusával élő betegek körében (lásd 5.1 pont), valamint javítja a fizikális funkciót.

Psoriasis

A Hulio olyan felnőtt betegek közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus, plakkos psoriasisának kezelésére javallott, akik alkalmasak a szisztémás kezelésre.

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Hulio 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 (HS)

A Hulio aktív közepesen súlyos, illetve súlyos hidradenitis suppurativa (acne inversa) kezelésére javallott olyan felnőtteknél és serdülőknél 12 éves kortól, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás HS kezelésre (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Crohn-betegség

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

Gyermekekori Crohn-betegség

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

Colitis ulcerosa

A Hulio 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.

Gyermekekori colitis ulcerosa

A Hulio közepesen súlyos, illetve súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan gyermekeknek (6 éves kortól), 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.

Uveitis

A Hulio 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

A Hulio a krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évnél idősebb gyermekeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Hulio-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a Hulio indikációs listájában szereplő betegségek diagnosztikájában és kezelésében. Javasolt, hogy a személyek a Hulio-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Hulio-val kezelt betegek egy emlékeztető kártyát kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Hulio-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Hulio-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

A Hulio javasolt dózisa rheumatoid arthritises felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát kezelés folytatása javasolt a Hulio-val való kezelés ideje alatt.

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

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél a minden második héten alkalmazott 40 mg Hulio-kezelés mellett hatáscsökkenés mutatkozik, jó eredmény érhető el a dózis heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra való emelésével.

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 folytatása.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában 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

A Hulio ajánlott adagja spondylitis ankylopoeticás, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis és arthritis psoriaticás betegeknél 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal, subcutan injekció formájában.

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 folytatása.

Psoriasis

A Hulio ajánlott adagja felnőtt betegek részére kezdő dózisként 80 mg subcutan alkalmazva, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva 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 Hulio-kezelésre, előnyös lehet az adag növelése heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell a gyógyszer heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolásának 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.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Hidradenitis suppurativa

A Hulio javasolt adagja hidradenitis suppurativás (HS) felnőttek indukciós kezelésére 160 mg az 1. napon (négy darab 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), amelyet 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 a Hulio-kezelés alatt, ha szükséges. Javasolt, hogy a betegek naponta helyi fertőtlenítő lemosót használjanak a HS léziókon a Hulio-kezelés ideje alatt.

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

Amennyiben a kezelést meg kell szakítani, heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Hulio adása újratekeshető (lásd 5.1 pont).

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

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Crohn-betegség

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

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcutan injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Hulio alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta panaszok és tünetek, újratekeshető a Hulio adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újratekeshésével, 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.

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a minden második héten alkalmazott 40 mg Hulio mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Hulio dózisát heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés 4. hetéig nem jelentkezik terápiás hatás, előnyös lehet a fenntartó kezelést folytatása a 12. hétig. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Colitis ulcerosa

A Hulio javasolt dózisa közepesen súlyos – súlyos colitis ulcerosás felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekcióban beadva

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.

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a minden második héten alkalmazott 40 mg Hulio mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Hulio dózisát heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

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

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Uveitis

A Hulio javasolt dózisa uveitises felnőtt betegeknél: a kezdő dózis 80 mg, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten beadott 40 mg követ. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az adalimumab kezelés monoterápiában történő megkezdésével kapcsolatban. A Hulio-val való kezelés megkezdhető kortikoszteroiddal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátor szerrel kombinációban. Az együtt adott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel a Hulio-kezelés megkezdése után lehet elkezdni, a klinikai gyakorlatnak megfelelően.

Javasolt a hosszú távú kezelés előnyeinek és kockázatainak évente történő kiértékelése (lásd 5.1 pont).

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Dózismódosítás nem szükséges.

Vese-és/vagy májkárosodás

Ezekben a betegpopulációkban nem vizsgálták az adalimumabot. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

A Hulio ajánlott dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, 2 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (1. táblázat). A Hulio-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: A Hulio dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg és <30 kg között	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 kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

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

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Enthesitis asszociált arthritis

A Hulio ajánlott dózisa enthesitis asszociált arthritises, 6 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (2. táblázat). A Hulio-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

2. táblázat: A Hulio dózisa enthesitis asszociált arthritises betegeknél

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

Az adalimumabot nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb, enthesitis asszociált arthritises betegeknél.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában 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

A Hulio ajánlott dózisa plakkos psoriasisos, 4-17. év közötti betegeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: A Hulio dózisa plakkos psoriasisos gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg és <30 kg között	A kezdő dózis 20 mg, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 20 mg követett.
≥30 kg	A kezdő dózis 40 mg, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg követett.

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

Ha ismételt Hulio-kezelés javasolt, az alábbi adagolási útmutatót és kezelési időtartamot kell követni.

Az adalimumab biztonságosságát plakkos psoriasisos gyermekeknél átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

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

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

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

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat az adalimumabbal HS-es serdülőknél. Az adalimumab adagolását ezeknél a betegeknél farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

A Hulio ajánlott dózisa a 0. héten 80 mg, amit az 1. héttől kezdve 40 mg subcutan adott injekció követ minden második héten.

Azoknál a serdülőkorú betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kéthetente adagolt 40 mg Hulio-kezelésre, megfontolandó a Hulio dózisát heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

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

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

Amennyiben a kezelés megszakadt, a Hulio 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.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermeckori Crohn-betegség

A Hulio ajánlott dózisa Crohn-betegséggel élő, 6-17 év közötti betegeknél a testtömegtől függ (4. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: A Hulio dózisa Crohn-betegséggel élő gyermekeknél

A beteg testtömege	Bevezető 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 bevezető dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb lehet, 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 bevezető dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb lehet, 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 növelése:

- <40 kg: hetente 20 mg
- ≥40 kg: hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg.

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.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermeckori colitis ulcerosa

A Hulio ajánlott dózisa colitis ulcerosával élő, 6-17 év közötti betegeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

5. táblázat: A Hulio dózisa colitis ulcerosával élő gyermekeknél

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 a Hulio-kezelés alatt töltik be a 18 éves kort, folytatniuk kell az előírt fenntartó kezelést.

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

A Hulio-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermeckori uveitis

A Hulio ajánlott dózisa uveitises, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (6. táblázat). A Hulio-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermeckori uveitis esetében nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát kezelés nélküli Hulio-kezeléssel kapcsolatban.

6. táblázat: A Hulio dózisa uveitises gyermekeknél

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

A Hulio-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. Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok a Hulio telítő dózisának 6 évnél 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 kockázatainak évente történő kiértékelése (lásd 5.1 pont).

A Hulio más hatáserősségben és/vagy gyógyszerformában is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Az alkalmazás módja

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

Kapható 40 mg-os pediátriai injekciós üveg az olyan betegek számára, akiknek a teljes 40 mg-os dózissal kevesebbet kell beadni.

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

Nyomon követhetőség

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

Fertőzések

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

A Hulio-kezelés nem kezdhető aktív fertőzések betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endémiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Hulio-

kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd: Egyéb opportunist fertőzések).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Hulio-val való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki, a Hulio-val való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön az adalimumab adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések, illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunszuppresszív szerek 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

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

A Hulio-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis tekintetében. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisral kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrővizsgálatok (úgy mint tuberculin bőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a beteglemezkeztető kártyán. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az ál-negatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberculosis, a Hulio-kezelést nem szabad elkezdeni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetben nagyon gondosan kell mérlegelni a kezelés kockázat/haszon arányát.

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

Ha látens tuberculosis diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelésnek a Hulio alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Hulio-kezelés indítása előtt az antituberkulotikus 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 antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei adalimumabbal kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, az adalimumab kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy ha a Hulio-kezelés alatt vagy után a tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése 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 panaszok 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 a Hulio 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

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

A Hulio terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve annak befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e náluk aktív HBV fertőzésre utaló panaszok és tünetek. A HBV hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Hulio adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinisációs betegség (közte a Guillain-Barré-szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával társultak. A gyógyszerrel felíró orvosnak különös gondot kell fordítania olyan esetekben, amikor adalimumab-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisációs betegséggel élő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Hulio adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitises betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Hulio-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során az adalimumab alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő az adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során. Adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anaphylaxiát. Ha anaphylaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Hulio adását azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritises, adalimumabbal kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hiperszenzitivitási reakciót, 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 kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. Posztmarketing alkalmazás körülményei között TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémia eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritises 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 rizikója nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 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 immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-blokkolókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T-sejtes lymphomás eseteket észleltek. A T-sejtes lymphoma ezen 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 vagy 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 a Hulio-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél az adalimumab kezelést malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek adalimumab kezelésbe való bevonásának 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 psoralen + ultraibolya A sugárzás (PUVA) kezelést kaptak, a Hulio-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot (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-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontroll-csoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, 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-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumab kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben az adalimumab-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Hulio-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitest-választ figyeltek meg a standard 23-valens Pneumococcus vakcinával, valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhet-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogy gyermekeknél és serdülőknél az adalimumab kezelés megkezdése előtt, ha lehetséges adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

Az adalimumabbal kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó adalimumab injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG vakcina) adása.

Pangásos szívelégtelenség

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

Autoimmun folyamatok

A Hulio-val való kezelés során előfordulhat auto-antitestek képződése. Az adalimumab hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Hulio alkalmazása után lupusszerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Hulio alkalmazását (lásd 4.8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttese

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

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

Műtétek

Az adalimumabbal kezelt betegek körében végzett műtéti beavatkozásokról korlátozottan állnak rendelkezésre biztonságossági tapasztalatok. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Az adalimumab-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt, arthroplastikán áteső betegekkel kapcsolatos 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 évnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyiküknek ez végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Ismert hatású segédanyagok

Szorbit

Ez a gyógyszer szorbitot (E420) tartalmaz. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható.

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 monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticás betegek körében is. Ha az adalimumabot kombinációban adták 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 adalimumab és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4).

Az adalimumab és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását, és az alkalmazás folytatását az utolsó Hulo-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 esetet, mikor 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 Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vontak be. Az elsődleges végpont a major születési rendellenesség 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 konfidencia-intervallum [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 esetében 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 fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra 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-gátlást okozó hatása miatt a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába. Emiatt ezeknél a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának a kockázata. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó adalimumab-injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG-oltás) adása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-ában 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 adalimumab 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

A Hulo csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Hulo alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági 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 arthritises, juvenilis idiopathiás arthritises (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises és enthesitis asszociált arthritises), valamint axialis spondyloarthritises (spondylitis ankylopoeticás (AS) és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritises), arthritis psoriaticás, Crohn-betegséggel élő, colitis ulcerosás, psoriasos, hidradenitis suppuratívás és uveitises betegeket választottak be. A pivotális, kontrollós vizsgálatok során 6089 beteg részesült adalimumab kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollós periódusban.

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 betegeknel 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (mint 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.

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 halálos kimenetelű és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a sepsist, az opportunist fertőzést és a TBC-t), HBV reaktiválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát (HSTCL)).

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

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekbetegeknel megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknel 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 ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) 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 (System Organ Class – SOC) oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

7. táblázat: Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve: alsó és felső légúti fertőzések, pneumonia, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis és herpes vírus okozta pneumonia)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, a candidiasist és az influenzát), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist), bőr- és lágyrész-fertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotizáló fasciitist és a herpes zostert), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist), opportunisták fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹⁾ ,
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalis sejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát), jóindulatú daganatok
	Nem gyakori	Lymphoma ^{**} , solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot), melanoma ^{**}
	Ritka	Leukaemia ¹⁾
	Nem ismert	Hepatosplenikus T-sejtes lymphoma ¹⁾ , Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹⁾ , Kaposi-sarcoma

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hiperszenzitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát)
	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, hyperglycaemia, hypophosphatemia, dehydration
Pszichiátriai betegségek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypesthesiát), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történések ¹⁾ , tremor, neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisatiós betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain–Barré-szindróma) ¹⁾

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Kettőslátás
Fül és labirintus betegségek	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívmegállás
Vascularis betegségek	Gyakori	Hypertonia, kipirulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, artériás occlusio, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Tüdőembólia ¹⁾ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹⁾
	Ritka	Tüdőfibrosis ¹⁾

Szervrendszeri kategóriák	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	Bélperforáció ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszint
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis, hepatitis B reaktiválódás 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)
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist) ¹⁾ , urticaria, véraláfutás (beleértve a purpurát), dermatitis (beleértve az ekcémát), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegképződés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens–Johnson-szindróma ¹⁾ , angiooedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ , lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupusszerű szindróma ¹⁾
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Vesekárosodás, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
Genitalis rendszer és emlő betegségek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező erythemat)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar és vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlását), az autoantitest vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS elleni antitestet), a vér laktát-dehidrogenáz szintjének emelkedése
	Nem ismert	Testtömeg növekedése ²⁾
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Csökkent gyógyulási készség

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információk találhatók.

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán jelentett adatokat 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 az adalimumabbal hetente kezelt, HS-es betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Uveitis

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók

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 kontrollos csoportban 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 a placebóval vagy aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában betegévenként 1,46 volt. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti 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 adalimumabot kapók csoportjában, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval vagy aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollos és a 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

Az adalimumabbal juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises és enthesitis asszociált arthritises) betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249, gyermek-, illetve serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül egy Crohn-betegséggel élő gyermekek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192, gyermek-, illetve serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisos gyermekeknél és serdülőknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 80,0 betegévnyi expozíciónak kitett, 77 gyermeknél és serdülőnél nem figyeltek meg malignitást. Colitis ulcerosás gyermekeknél és serdülőknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 65,3 betegévnyi expozíciónak kitett, 93 gyermeknél és serdülőnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitises gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett, 60 gyermeknél és serdülőnél nem figyeltek meg malignitást.

Az adalimumab hatásait közepes vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritises, spondylitis ankylopoeticás, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritises, arthritis psoriaticás, psoriasisos, hidradenitis suppurativás, Crohn-betegséggel élő, colitis ulcerosás és uveitises 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 konfidencia intervallum) a 5291 adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5), ezzel szemben a 3444 fős kontroll-csoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt 1000 betegévre számítva (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 konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 8,8 (6,0; 13,0), míg a kontrollcsoportban 3,2 (1,3; 7,6) volt 1000 betegévre számítva. Ezen bőrráktípusok közül a laphám carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumab csoportban 2,7 (1,4; 5,4), a kontrollcsoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt 1000 betegévre számítva. A lymphomák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek körében 0,7 (0,2; 2,7), a kontrollal kezelt betegek esetében 0,6 (0,1; 4,5) volt 1000 betegévre számítva.

Ezen vizsgálatok kontrollos részei és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztéses vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével) 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 1000 betegévre számítva.

A forgalomba hozatal után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a spontán jelentésekből származó, rosszindulatú daganatokra vonatkozó bejelentések gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év. A spontán jelentésekből származó, nem melanomás bőrrákra és lymphomákra vonatkozó bejelentések gyakorisága 1000 beteg-kezelési évre számítva 0,2, illetve 0,3 volt (lásd a 4.4 pontban).

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

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavó mintákban 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 kezelt betegek 11,9%-ánál, míg a placebo 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 beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritises és arthritis psoriaticás betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4–104 hetes ellenőrzött periódusban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 3,7%-ánál, míg a kontroll kezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

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

Crohn-betegséggel és colitis ulcerosával élő betegeknél adalimumabbal végzett, 4–52 hetes III. fázisú kontrollos vizsgálatokban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése

az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál, illetve a kontroll kezeléssel kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegséggel élő betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatban két, testtömegre korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 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, az ALT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisos betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú, kontrollós, 12–24 hetes vizsgálatokban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll kezelést kapó betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisos gyermekkori betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő az ALT-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedése.

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

Uveitises felnőtt betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, legfeljebb 80 hétig tartó kontrollós vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontrollal kezelt betegeknél 105,0 nap medián expozíciós idő esetén, az ALT-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, illetve a kontrollal kezelt 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 a magasabb ALT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. 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 az adalimumabbal kezelt betegeknél.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin kezelés

Felnőttkori Crohn-betegséggel 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 dózis-korlátozó toxicitás jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/kg-os dózis többszöröse 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

A Hulo hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://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 sejt felszíni TNF receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, amelyeket a TNF indukál vagy szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjének változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC_{50} értéke 0,1–0,2 nM).

Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritises betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis fehérjék (C-reaktív protein – CRP), a vörösvértest-süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjében, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porc szövet pusztulását eredményező szöveti remodellingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumban szintjében 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 α csökkent expresszióját is. A bél nyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyulladására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

Az adalimumabot több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritis kapcsán 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 arthritises, ≥ 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 vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10–25 mg volt. 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 évesek vagy annál idősebbek voltak és esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20 vagy 40 mg adalimumabot kaptak subcutan 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 súlyos és súlyosan aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5 – 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót 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 egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, amely során kéthetente 40 mg adalimumabot/metotrexátot (MTX) 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 és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás 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 felnőtt, 799 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 metotrexát kombinációban adott 40 mg adalimumab, 40 mg adalimumab monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve rheumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának üteme csökken-e. Az első 104 hetes kezelést követően 497 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, amely során kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak, legfeljebb 10 évig.

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

ACR válasz

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

8. táblázat: ACR válasz placebokontrollos vizsgálatokban (a 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 a 24. héten, RA II vizsgálat a 26. héten, RA III vizsgálat a 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 vizsgálatban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index [HAQ], CRP [mg/dl] értéke) mindegyike egyedileg is javulást mutatott 24, illetve 26 hét elteltével a placebocsoporthoz képest. A 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 207 betegből, akiket kéthetente 40 mg adalimumabra randomizáltak, 114 betegnél folytatták a 40 mg adalimumab kezelést minden második héten, 5 éven keresztül. Közülük 86 beteg (75,4%) adott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) adott ACR 50 választ és 41 beteg (36%) adott 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%) adott ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) adott ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban az adalimumabbal és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el, mint a placebóval 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 vizsgálat kezdete 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 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	MTX-tal kezelt n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab / MTX 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

Válasz	MTX-tal kezelt n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab / MTX n = 268	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
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 p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint.

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

^c 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. hétre az adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 (CRP) <2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20,6% és az adalimumab monoterápiában részesült 23,4% beteggel. 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 nemrég diagnosztizált mérsékelt súlyos – súlyos rheumatoid arthritise volt a betegnek. 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 kiterjesztéses 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 körülbelül 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiai értékeltek, és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Adalimumabbal/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknél (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, amelynek definíciója a teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás 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, amelynek definíciója a teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest.

10. táblázat: Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónap elteltével

	Placebo / MTX ^a	40 mg adalimumab / MTX, kéthetente	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 konfidencia intervallum a metotrexát és az adalimumab pontérték változása közötti különbségre.

^c Rank analízis alapján.

^d Ízületi rés beszűkülése (JSN – Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is megerősítették és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: Az RA V vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 52 hét elteltével

	MTX-tal kezelt n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab n = 274 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab / MTX 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 p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint.

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

^c 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 százaléka (a módosított teljes Sharp pontérték változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (rendre 63,8%, illetve 61,2%), összehasonlítva a metotrexát monoterápia eredményével (rendre 37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és az adalimumab monoterápiával (rendre 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 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 aktivitás

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti megfelelően és jól kontrollált vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő

életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a kiindulástól a 6. hónapig statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. hétre. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF-36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg-os 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 (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős 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 a metotrexát és az adalimumab monoterápiát kapó csoportokhoz viszonyítva; ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

A kéthetente 40 mg dózisban adott adalimumab hatását 393 fő aktív spondylitis ankylopoeticás betegen vizsgálták két, randomizált, 24 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI] 6,3 volt mindegyik csoportban), akik nem adtak megfelelő választ a hagyományos kezelésre. Hetvenkilenc beteg (20,1%) kapott egyidejűleg betegséget befolyásoló reumaellenes szert, és 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. hétre, korai mentesítő terápiaként kéthetente 40 mg adalimumab subcutan kezelést kaptak nyílt elrendezésben, és következményesen nem reagálóként dolgozták fel őket 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 I vizsgálatban – a panaszok és tünetek enyhülése

Válasz	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 20		
2. hét	16%	42%***
12. hét	21%	58%***
24. hét	19%	51%***

Válasz	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
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 placebocsoportok közötti valamennyi összehasonlítás tekintetében a 2., 12. és 24. héten.

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis – Spondylitis ankylopoetica kiértékelése.

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási index.

Az adalimumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten, mind az SF-36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis ankylopoetica életminőség kérdőív) alapján, ami 24. hétig is fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticával élő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollos 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 spondyloarthritis (nr-axSpA) betegeknél két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték. 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-s 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 hatását 185 fő aktív nr-axSpA-s 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, illetve 6,5 volt 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 harminchárom 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-s betegek panaszai és tünetei statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek esetében, összehasonlítva a placebót kapó betegekkkel (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 Assessments of Spondyloarthritis International Society – Nemzetközi spondylitis ankylopoetica szervezet értékelése.

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási index.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – Spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám.

^d Átlag változás a kiindulási értékektől.

^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 Spondyloarthritis Research Consortium of Canada – Spondylitis Ankylopoetica Kanadai Kutató Konzorcium.

ⁱ n = 84 placebo és adalimumab.

^j n = 82 placebo és n = 85 adalimumab.

***, **, * Statisztikailag szignifikáns különbség, rendre $p < 0,001$; $<0,01$ és $<0,05$ érték esetén, az adalimumab és a placebo valamennyi összehasonlítását illetően.

A nyílt kiterjesztésű vizsgálatban az adalimumab terápia mellett a tünetek és panaszok javulása a 156. hétig megmaradt.

A gyulladás gátlása

Az adalimumabbal kezelt betegeknél a sacroiliacalis ízületek és a gerinc gyulladásának nagy érzékenységgű C-reaktív proteinnel (hs-CRP) mért és MRI-vel kimutatott jelentős javulása sorrendben 156 héten és 104 héten át megmaradt.

Életminőség és fizikai aktivitás

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. hétre. Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőség és fizikai funkció javulása a 156 héten át tartó nyílt kiterjesztésű vizsgálat során fennmaradt.

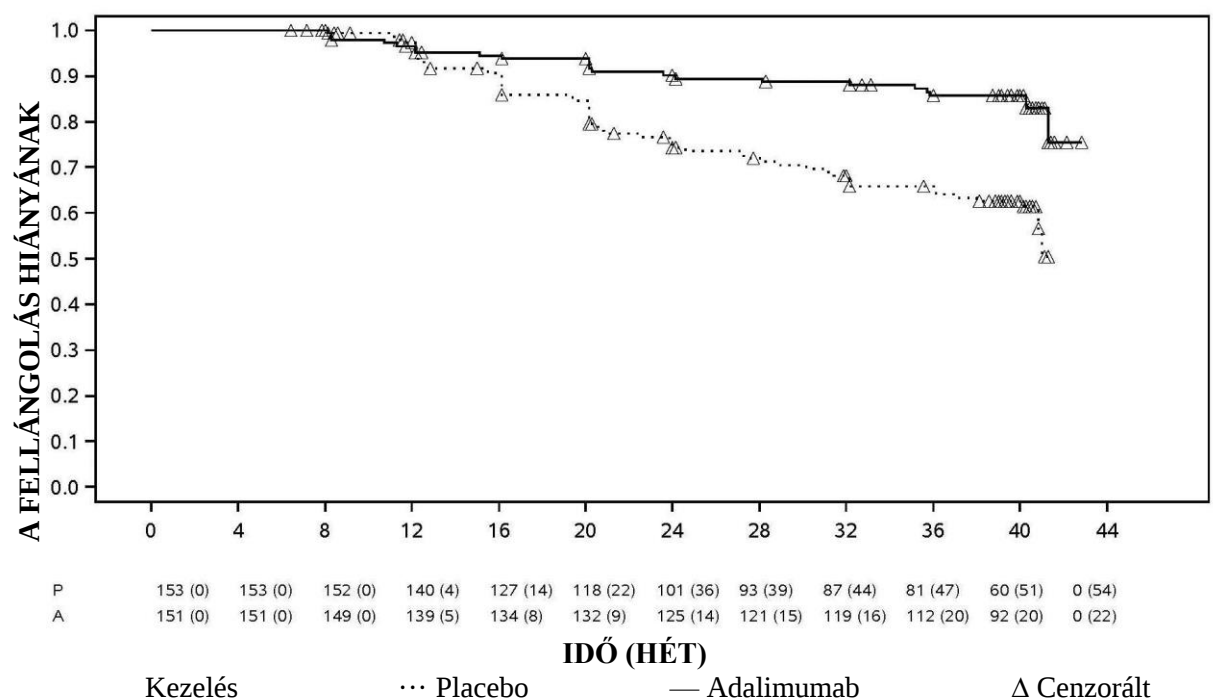
Nr-axSpA II klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA II klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszába (melynek során kéthetente egyszer 40 mg adalimumabot adagoltak 28 héten keresztül), 673 fő aktív nr-axSpA-s beteget vontak be (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity

Index, BASDAI] 7,0 volt), akik nem megfelelően reagáltak ≥ 2 NSAID-re, vagy nem tolerálták az NSAID kezelést, illetve az ellenjavallt volt számukra. Ezeknél a betegeknek MRI vizsgálat vagy az emelkedett hs-CRP-szint igazolt gyulladást 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 folytatólagosan, kéthetente adagolt 40 mg adalimumab kezelésre (N = 152) vagy placebóra (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 hatásossági végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknek a vizsgálat 68. hetéig nem lánngolt fel a betegségük. A fellángolás definíciója az ASDAS $\geq 2,1$ két egymást követő viziten, négy hét különbséggel. Az adalimumabbal kezelt betegek nagyobb arányánál 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



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-en fejezték be a 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 betegeknek az aktív nr-axSpA okozta panaszokban és tünetekben statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás jelentkezett, mint a vizsgálat kettős vak szakaszában a kezelést megszakító csoportba sorolt betegeknek (14. táblázat).

14. táblázat: Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos nr-axSpA II vizsgálatban

Kettős vak 68. heti válasz	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%***
Részleges fellángolás	64,1%	40,8%***

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society – Nemzetközi spondylitis ankylopoetica szervezet értékelése.

^b A kiindulás a definíció szerint a nyílt elrendezésű szakasz kezdete, amikor a betegeknek aktív betegsége van.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – Spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám.

^d A részleges fellángolás definíciója: ASDAS ≥ 1.3 ; de $< 2,1$; 2 egymást követő vizit során.

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség, rendre $p < 0,001$ és $< 0,01$ érték esetén, az adalimumab és a placebo valamennyi összehasonlítását illetően.

Arthritis psoriatica

A 40 mg adalimumab hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással közepesen súlyos – súlyos aktív arthritis psoriaticás betegeknek vizsgálták két placebokontrollos vizsgálatban, a PsA I és a 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 kiterjesztéses 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 vizsgálatokban (a betegek százaléká)

	PsA I vizsgálat		PsA II vizsgálat	
Válasz	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
12. hét	14%	58%***	16%	39%*
24. hét	15%	57%***	NA	NA
ACR 50				
12. hét	4%	36%***	2%	25%***
24. hét	6%	39%***	NA	NA
ACR 70				
12. hét	1%	20%***	0%	14%*
24. hét	1%	23%***	NA	NA

*** $p < 0,001$ minden összehasonlításra az adalimumab és a placebo között.

* $p < 0,05$ minden összehasonlításra az adalimumab és a placebo között.

NA: nem értelmezhető.

A PsA I vizsgálatban az ACR válaszok hasonlóak voltak az alkalmazott metotrexát kombinációtól függetlenül (vele vagy nélküle).

Az ACR válaszok a nyílt elrendezésű kiterjesztéses 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 progressziójának ütemét, amint azt a módosított teljes Sharp pontszám placebo csoportban 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 kiindulástól 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. hétre statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. A jobb fizikális funkció a nyílt elrendezésű kiterjesztés vizsgálat során is fennmaradt egészen a 136. hétig.

Psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisos felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , ill. ≥ 10 Psoriasis Area and Severity Index [PASI]), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. 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 psoriasisos felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akiknek egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisuk is volt, és szisztémás kezelésre vártak.

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 dózissal 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, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot vagy placebót kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 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, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát dózist kaptak, és azt 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 dózissal követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs az adalimumab 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. hétre elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI-pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA (Physician’s Global Assessment) 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 kiterjesztés vizsgálatba való beválogatásra, amelyben az adalimumabot legalább további 108 héten át kapták.

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: Ps I vizsgálat (REVEAL) – a 16. heti hatásossági eredmények

	Placebo N = 398 n (%)	40 mg adalimumab, kéthetente 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: Ps II vizsgálat (CHAMPION) – a 16. heti hatásossági eredmények

	Placebo N = 53 n (%)	MTX-tal kezelt N = 110 n (%)	40 mg adalimumab, kéthetente 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 válasz 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 pontos PASI pontszám növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 fő PASI 75 választ mutató beteg részesült folyamatos adalimumab kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta az adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapszusig („közepesen súlyos” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelt kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. 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] olyanoknak, akiknek nem volt relapszusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint abbahagyása 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 jelentős 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) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze a placeboval 72 betegnél, akiknek közepesen súlyos – súlyos krónikus plakkos psoriasisuk és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisuk volt. A betegek placebo vagy 80 mg adalimumab kezdődózt kaptak, amelyet 40 mg adalimumab követett minden második héten (egy héttel a kezdődózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tisztá” vagy „majdnem tisztá” PGA pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebo kapó betegekhez képest (4,3%) ($p = 0,014$).

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a placeboval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos – súlyos köröm psoriasisos 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 (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 18. táblázat). Az adalimumab köröm psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőr-érintettség mellett ($BSA \geq 10\%$ [a betegek 60%-a] és $BSA < 10\%$ és $\geq 5\%$ [a betegek 40%-a]) igazolták.

18. táblázat: Ps IV vizsgálat – a 16., 26. és 52. heti hatásossági eredmények

Végpont	16. hét Placebokontrollos		26. hét Placebokontrollos		52. hét Nyílt elrendezésű
	Placebo N = 108	40 mg adalimumab, kéthetente N = 109	Placebo N = 108	40 mg adalimumab, kéthetente N = 109	40 mg adalimumab, kéthetente N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
Tiszta/minimális PGA-F, és ≥ 2 fokozatnyi javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Az összesített 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 betegeknek a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebohoz képest.

Hidradenitis suppurativa

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

A HS-I vizsgálat (PIONEER I) 307 beteget értékelt 2 kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek 160 mg kezdeti dózisu placebo vagy 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” időszakban adalimumabot kaptak, a „B” időszakban ismét randomizálták a 3 kezelési csoportból 1-be (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten vagy placebo a 12–35. hétig). Az „A” időszakban a placebo csoportba randomizált betegek a „B” időszakban 40 mg adalimumabot kaptak minden héten.

A HS-II vizsgálat (PIONEER II) 326 beteget értékelt 2 kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebo vagy 160 mg kezdeti dózisu vagy 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 orális antibiotikum terápiát a vizsgálat alatt. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az „A” időszakban adalimumabot kaptak, a „B” időszakban ismét randomizálták a 3 kezelési csoportból 1-be (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten vagy placebo a 12–35. hétig). Az „A” időszakban a placebo csoportba randomizált betegek a „B” időszakban placebo kaptak.

A HS-I és HS-II vizsgálatban részt vevő betegek alkalmasak voltak belépni egy nyílt, kiterjesztett vizsgálatba, 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 góc 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 betegeknél a placebo 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 19. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

19. táblázat: A HS-I és HS-II vizsgálat 12. heti hatásossági eredményei

	HS-I vizsgálat		HS-II vizsgálat	
	Placebo	40 mg adalimumab, hetente	Placebo	40 mg adalimumab, 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%)*
A bőrfájdalom $\geq 30\%$ -os 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 kiinduláskor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke ≥ 3 a 0-tól 10-ig terjedő Numerikus értékelő skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan erős 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 placebocsoportba 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 számottevő javulást mutattak ki a placebohoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez képest a Dermatológiai életminőség index-szel mérve (DLQI; HS-I és HS-II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a Kezelési elégedettség kérdőív – gyógyszerelés részével (TSQM, HS-I és HS-II vizsgálat) és a fizikai egészséggel az SF-36 fizikális komponens összefoglaló pontszám által (HS-I vizsgálat).

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 gyakoriságát kéthetenkéntire csökkentették, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 20. táblázat).

20. táblázat: A HiSCR-t^b elérő betegek^a aránya a 24. és 36. héten, a heti adalimumab adagolás 12. heti módosítása után

	Placebo (kezelés leállítása) N = 73	40 mg adalimumab, kéthetente N = 70	40 mg adalimumab, 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 Azon betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a 12 hetes kezelés után.

^b Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésére vonatkozó, protokollban meghatározott kritériumoknak, 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-betegséggel (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 – ≤ 450) élő betegnél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan 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 fő, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebo kezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg adalimumab a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg adalimumab 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, illetve 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 betegeket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg-os dózissal, 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 kiváltása (a betegek százaléká)

	CD I vizsgálat: Infliximabbal még nem kezelt betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	Placebo N = 74	80/40 mg adalimumab N = 75	160/80 mg adalimumab N = 76	Placebo N = 166	160/80 mg adalimumab 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 placebo kezelés 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 regisztráltak; a 160/80 mg dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek nemkívánatos hatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-ánál (499/854 betegnél) mutatkozott klinikai válasz; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. hétre 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 részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF-antagonista expozíciótól.

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

22. táblázat: Klinikai remisszió és válaszreakció fenntartása (a betegek százaléka)

	Placebo	40 mg adalimumab, kéthetente	40 mg adalimumab, hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
≥90 napja szteroidmentesen remisszióban levő 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%*
≥90 napja szteroidmentesen remisszióban levő betegek ^a .	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a A kiinduláskor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebo kezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények mellett szólhatnak, 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 részaránya (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 vizsgálatban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegségspecifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetére azoknál a betegeknél, akiket az adalimumab 80/40 mg, illetve az adalimumab 160/80 mg csoportba randomizáltak, a placebocsoportba 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 dózisának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közepesen súlyos – súlyos aktív colitis ulcerosás felnőtt betegeknél (Mayo pontszám 6–12, endoszkópos alpontszám 2–3) randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban.

Az UC-I vizsgálatban 390 fő, korábban TNF-antagonista kezelésben nem részesült beteget randomizáltak: az egyik csoport a 0. és 2. héten placebót kapott, a másik csoport a 0. héten 160 mg, majd 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 kéthetenként 40 mg adalimumabot kaptak. A klinikai remissziót (meghatározás szerint a Mayo pontszám legfeljebb 2, és egyik endoszkópos alpontszám sem nagyobb mint 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 placebohoz képest az UC-I vizsgálatban (sorrendben 18% vs. 9%, $p = 0,031$), illetve az UC-II vizsgálatban (sorrendben 17% vs. 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 részt vevő teljes betegpopuláció eredményeit a 23. táblázat mutatja.

23. táblázat: A válasz, remisszió és nyálkahártya-gyógyulás aránya az UC-II vizsgálatban (a betegek százaléka)

	Placebo	40 mg adalimumab, kéthetente
52. hét	N = 246	N = 248
Klinikai válasz	18%	30%*
Klinikai remisszió	9%	17%*
Nyálkahártya-gyógyulás	15%	25%*
≥90 napja szteroidmentesen remisszióban ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. és 52. hét		
Tartós válasz	12%	24%**
Tartós remisszió	4%	8%*
Tartós nyálkahártya-gyógyulás	11%	19%*

Klinikai remisszió: Mayo pontszám ≤ 2 és alpontszám ≤ 1 .

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 pontos csökkenése vagy az abszolút RBS érték 0 vagy 1.

* $p < 0,05$ az adalimumabbal vs. placebóval kezelt csoportokban regisztrált arányok páronkénti összehasonlítására vonatkozóan.

** $p < 0,001$ az adalimumabbal vs. placebóval kezelt csoportokban regisztrált arányok páronkénti összehasonlítására vonatkozóan.

^a A kiinduláskor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

Azok közül a betegek közül, akiknél kialakult a válasz a 8. hétig, az 52. hétig 47%-nál alakult ki válasz, 29% remisszióban volt, 41%-nál tapasztaltak nyálkahártya-gyógyulást, és 20% volt legalább 90 napja szteroidmentesen remisszióban.

Az UC-II vizsgálatban résztvevő betegek kb. 40%-ánál a korábbi TNF-elleni kezelés (influximab) eredménytelen volt. Ezen betegeknél az adalimumab kezelés kevésbé volt hatékony, 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, kiterjesztéses 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 placebokaron. Az adalimumab kezelési csoportban a bármely okból bekövetkező hospitalizáció értéke 0,18/betegév volt, ezzel szemben a placebocsoportban 0,26/betegév volt; az UC-vel összefüggő hospitalizáció 0,12/betegév volt az adalimumab kezelési csoportban, ezzel szemben pedig 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 panuveitises felnőtt betegeknél (az izolált anterior uveitises betegek kizárására kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva kezdve minden második héten adott 40 mg adalimumab követett. Egy nem biológiai immunsuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217 fő, kortikoszteroid kezelés (napi 10–60 mg prednizon per os) ellenére aktív uveitises beteget értékelték. Minden beteg 2 standardizált, napi 60 mg-os prednizon dózist kapott a vizsgálat kezdetekor, amelyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétre a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226 fő, inaktív uveitises 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.

Az UV I és az UV II vizsgálatot befejező betegek alkalmasak voltak egy nem kontrollós, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba való beválasztásra, melyet eredetileg 78 hetesre terveztek. A betegek a 78. héten túl is kaphatták a vizsgálati gyógyszert, egészen addig, amíg jogosulttá váltak az adalimumab ellátásra.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknél, 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	95%-os CI a HR-re vonatkozóan ^a	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

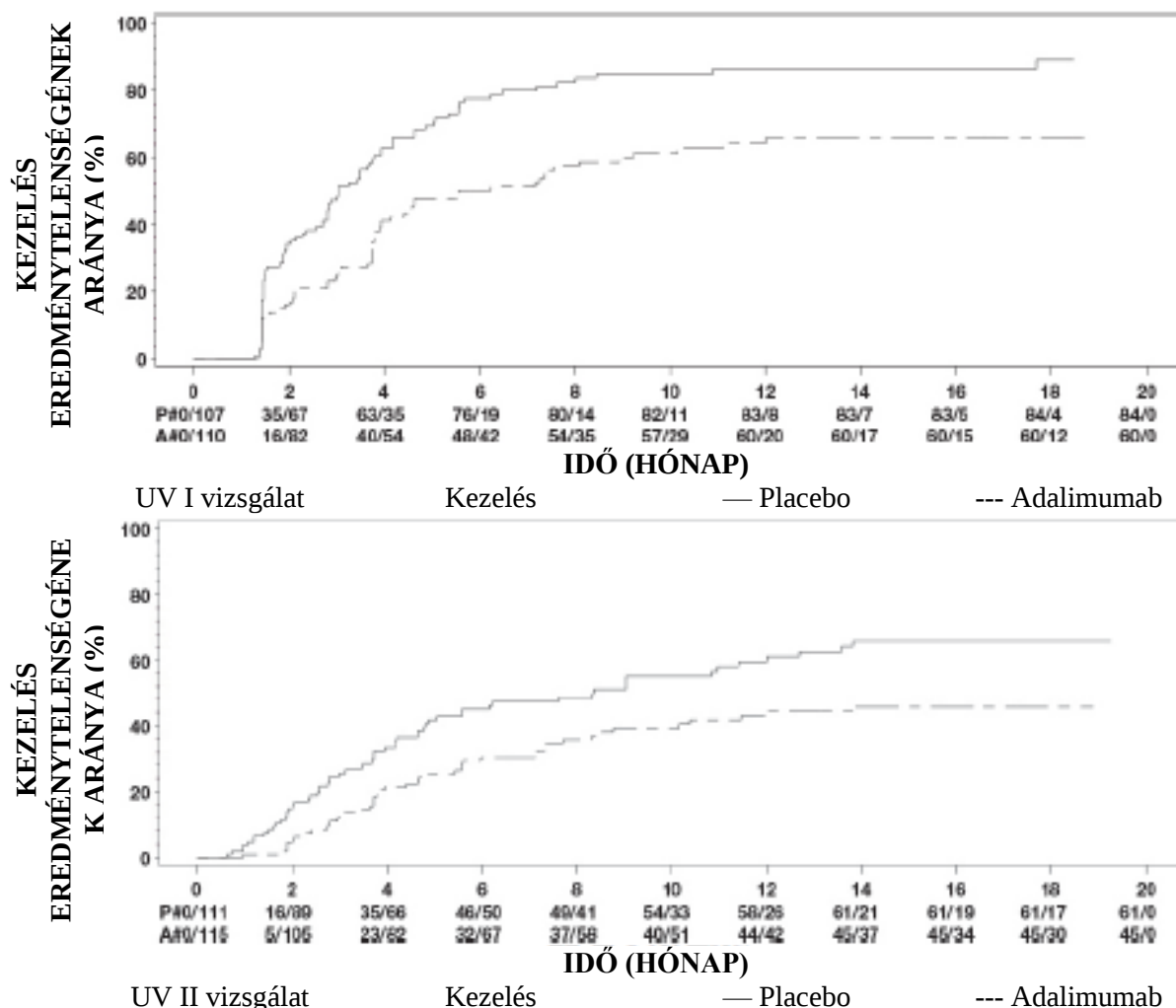
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat), illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzúrázták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

^a Az adalimumab placebóval szembeni HR-értéke arányos kockázati 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) összegző 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 résztvevő 424 beteg közül 60 fő bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például adminisztratív eltérések miatt, vagy mert a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehályog-műtét vagy vitrectomia következtében), és került kizárássra 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 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 (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,6%-a esetében a 78. hétre. A 78. hetet követően az adatok általában konzisztensek voltak ezekkel az eredményekkel, de a bevont betegek száma ez után az idő után csökkent. Összességében a vizsgálatot a 78. hét előtt 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 funkciók kérdőíve) felhasználásával mérték fel. Az adalimumab számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a megszokott látás, szemfájdalom, közeplátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és a megszokott 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 közeplátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Immunogenitás

Az adalimumab kezelés alatt adalimumab-ellenes antitestek alakulhat ki. Adalimumab-ellenes 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 arthritises 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-s gyermek körében. 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 őket. A nem-MTX csoportba azok a betegek tartoztak, akik korábban még nem részesültek MTX kezelésben (naive), vagy a vizsgálati adalimumab alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat 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 kiinduláskor, n (%)	A legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózis
4–7 év	31 (18,1)	10, 20 és 25 mg
8–12 év	71 (41,5)	20, 25 és 40 mg
13–17 év	69 (40,4)	25, 40 és 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, amelyben 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	
Fázis				
OL-LI 16 hét				
Pediátriai ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági kimenetek				
Kettős vak, 32 hét	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32 hetes időszak 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. hétre (n = 144), a pediátriai ACR 30/50/70/90 válaszok a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár hat 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-tal kombinációban ajánlott, 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 és <4 év között, vagy 4 év és afeletti, testtömegük <15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos aktív JIA-val éltek. 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 gyulladáscsökkentők (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. hétre (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 beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6–17 év), akiknek közepesen súlyos enthesitis asszociált arthritise volt. A betegek 24 mg/testfelszín m², legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak randomizálás után kéthetente, 12 hétig. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m², legfeljebb 40 mg subcutan adalimumabot kaptak kéthetente, további legfeljebb 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 csökkenés –62,6% (a medián százalékos változás –88,9%) volt, a placebocsoportban pedig –11,6% (a 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.

Gyermekkori plakkos psoriasis

Az adalimumab hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték, amelyet 114 fő, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisos gyermek bevonásával végeztek (PGA meghatározás szerint ≥ 4 vagy $>20\%$ testfelület érintettség vagy $>10\%$ testfelület érintettség nagyon vastag elváltozásokkal vagy PASI ≥ 20 vagy ≥ 10 klinikailag jelentős arc, genitális vagy kézfej/lábfej érintettséggel), akiknél a helyi kezelés és fényterápia vagy fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/kg (legfeljebb 40 mg), 0,4 mg/kg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak kéthetente vagy 0,1–0,4 mg/kg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. A 16. hétre több 0,8 mg/kg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a kéthetente 0,4 mg/kg adalimumabbal, vagy metotrexáttal kezelt betegek.

27. táblázat: Gyermekkori plakkos psoriasis, hatásossági eredmények a 16. héten

	MTX^a N = 37	0,8 mg/kg adalimumab, 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/kg szemben a metotrexáttal.

^c p = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg szemben a metotrexáttal.

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és PGA 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/kg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszarányok hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak időszakhoz: 78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz (19 betegből 15), és 52,6%-nál alakult ki PGA tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában, a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéket akár további 52 hétig fenn tudták tartani új biztonságossági esemény nélkül.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat az adalimumabbal HS-es serdülőknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknek a felnőtt HS betegeknek mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy betegség lefolyása, a kóréletten és az adalimumab 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 gyermekgyógyászati betegeknek, 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 testtömegtől függő dózisokkal (<40 kg vagy ≥40 kg) 192 fő, 6–17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegséggel (CD) élő gyermekeknek, amely a definíció szerint >30-as PCDAI (Gyermekekori Crohn-betegség aktivitási index) pontszám 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 elrendezésű indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a ≥40 kg testtömegű betegeknek, illetve 80 és 40 mg a <40 kg testtömegű betegeknek.

A 4. héten a betegeket 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 klinikai remisszió volt, amely a definíció szerint ≤10-es PCDAI pontszám.

A klinikai remisszió és a klinikai válasz mértéke (meghatározás szerint a PCDAI pontszámnak a kiindulási értéktől számított legalább 15 pontos csökkenése) 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 és az alacsony dózis összevetéséhez.

30. táblázat: Gyermekkori CD vizsgálat – Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok elhagyása és fistula remisszió

	Standard dózis: 40/20 mg kéthetente	Alacsony dózis: 20/10 mg kéthetente	p-érték¹
Kortikoszteroidok elhagyása	N = 33	N = 38	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok elhagyása²	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 a standard dózis és az alacsony dózis összevetéséhez.

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

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

Mindkét kezelési csoportban a testtömeg index 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-at) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is megfigyelték.

A gyermekkori CD vizsgálatból száz 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 92,0%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Gyermekkori colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és serdülőnél, 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: így 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) dózisa, vagy minden második héten adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózisa. 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 dózisa vagy 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózisa randomizáltak, 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. 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, az FMS szerinti 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 betegeknél 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%)
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 lévőknel	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 Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó betegeknel 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. és az 1. héten N=47
Klinikai remisszió PUCAI szerint	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinikai remisszió 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.

Gyermekkori uveitis

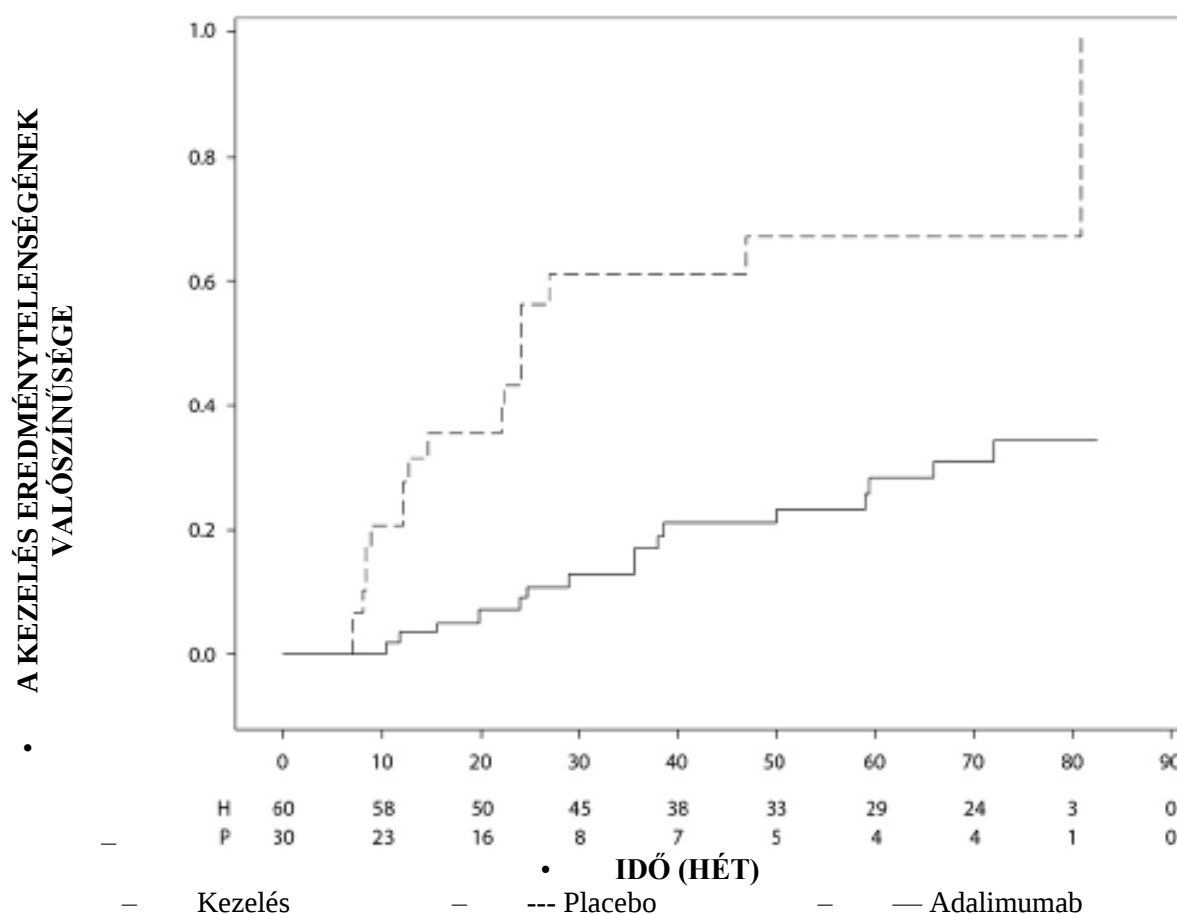
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90 fő, 2–18 éves korú, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis, legalább 12 hetes metotrexát kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (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 kockázati arány 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/kg-tól 10 mg/kg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumban a koncentráció az adaggal arányos volt. 0,5 mg/kg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5–6 liter között változott, és az átlagos félleletidő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumban a koncentráció 31–96%-a volt.

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

A kéthetenként 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózis subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknél, akiknek életkora 4–17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20. héttől a 48. hétig mért értékek) szérumban

adalimumab koncentráció értéke $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot metotrexát nélkül adták, míg $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) volt kiegészítő metotrexát kezelés esetén.

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

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

A kéthetente 40 mg adalimumab subcutan alkalmazását követően a röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis felnőtt betegeknél az átlagos ($\pm$ SD) dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció $8,0 \pm 4,6$ µg/ml volt a 68. héten.

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazmakoncentráció átlagértéke 5 µg/ml volt a kéthetente 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

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

A hidradenitis suppurativás felnőtt betegeknél az adalimumab 160 mg-os dózisa a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 7–8 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményezett a 2. és 4. héten. Megközelítőleg 8–10 µg/ml-es átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú minimális szérumszintet mértek a 12. héttől a 36. hétig, a hetente 40 mg adalimumab 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-betegséggel élő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő dózisa a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményezett az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumabot adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 µg/ml-t ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegséggel élő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó dózisként.

Közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegséggel élő gyermekkori 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 ($\pm$ SD) maradék szérum adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ µg/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 $10,6 \pm 6,1$ µg/ml volt.

Azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos ($\pm$ SD) maradék szérum adalimumab-koncentráció a standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ µg/ml, míg az

alacsony dózissal kezeltéknél $3,5 \pm 2,2$ µg/ml volt. Az átlagos maradék koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti adalimumab kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos ($\pm$ SD) szérumszint adalimumab-koncentráció az 52. héten $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, hetente) volt.

A colitis ulcerosás betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő dózisa a 0. héten, majd 80 mg adalimumab a 2. héten kb. 12 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. Megközelítőleg 8 µg/ml minimális egyensúlyi szérumszintet mértek olyan colitis ulcerosás betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó dózisként.

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 ($\pm$ SD) minimális egyensúlyi állapotú szérumszint adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 5,60$ mikrogramm/ml volt az 52. héten.

Uveitises felnőtt betegeknél a 80 mg-os telítő dózisa a 0. héten, amelyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8–10 µg/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

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

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás 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 suppuratívában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

Dózis-hatás összefüggés gyermekgyógyászati betegeknél

JIA-s (pJIA és ERA) betegeknél végzett klinikai vizsgálatok adatai 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 µg/ml (95%-os CI: 1–6 µg/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisos 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 µg/ml (95%-os CI: 0,4–47,6; 1,9–10,5) volt.

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab – clearance. A testsúlykülönbség 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 vesekárosodott betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Közönséges makákókon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrio-foetális fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt toxikus hatásának felmérésére, aminek során 0 mg/kg, 30 mg/kg, illetve 100 mg/kg dózisu adalimumabot adtak a majmoknak (csoportonként 9–17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard fertilitás és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitest modell hiányában, mivel az adalimumab a rágcsló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágcslókban neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-glutamát
Szorbit (E420)
Metionin
Poliszorbát 80
Sósav (a pH beállításához)
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 vagy az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában a Hulio előretöltött injekciós fecskendő vagy előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum 8 hétig tárolható. Az előretöltött injekciós fecskendőt vagy az előretöltött injekciós tollat a fénytől védeni kell, és ki kell dobni, amennyiben a 8 hetes időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós fecskendőben

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött, automata tűvédővel ellátott, egyszer használatos injekciós fecskendőben. Az injekciós fecskendő ciklo-olefin polimer műanyagból készült, (klórbutil gumi) dugóval, (rozsdamentes acél) tűvel, valamint (butil/dién keverék polimer és polipropilén) tűvédő kupakkal van ellátva.

Kiszerezések:

- 1 db előretöltött injekciós fecskendő (2 db alkoholos törlővel)
- 2 db előretöltött injekciós fecskendő (2 db alkoholos törlővel)
- 4 db előretöltött injekciós fecskendő (4 db alkoholos törlővel)
- 6 db előretöltött injekciós fecskendő (6 db alkoholos törlővel)
- 1 db előretöltött injekciós fecskendő
- 2 db előretöltött injekciós fecskendő
- 4 db előretöltött injekciós fecskendő
- 6 db előretöltött injekciós fecskendő

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Hulio 40 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött injekciós tollban, amely egy előretöltött injekciós fecskendőt tartalmaz. Az injekciós tollban levő injekciós fecskendő ciklo-olefin polimer műanyagból készült, (klórbutil gumi) dugóval, (rozsdamentes acél) tűvel, valamint (butil/dién keverék polimer és polipropilén) tűvédő kupakkal van ellátva.

Kiszerezések:

- 1 db előretöltött injekciós toll (2 db alkoholos törlővel)
- 2 db előretöltött injekciós toll (2 db alkoholos törlővel)
- 4 db előretöltött injekciós toll (4 db alkoholos törlővel)
- 6 db előretöltött injekciós toll (6 db alkoholos törlővel)
- 1 db előretöltött injekciós toll
- 2 db előretöltött injekciós toll
- 4 db előretöltött injekciós toll
- 6 db előretöltött injekciós toll

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés 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

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós fecskendőben

EU/1/18/1319/001 (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/002 (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/003 (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (alkoholos törlővel)

EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/18/1319/004 (alkoholos törlővel)

EU/1/18/1319/005 (alkoholos törlővel)

EU/1/18/1319/006 (alkoholos törlővel)

EU/1/18/1319/016

EU/1/18/1319/017

EU/1/18/1319/018

EU/1/18/1319/019

EU/1/18/1319/020 (alkoholos törlővel)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. augusztus 03

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- 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 BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe:

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japán

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írország

A gyógyszer nyomtatott betegtájékoztatójának tartalmaznia kell az adott gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C 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 (MAH) jogosultja 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 Húlio minden tagországban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az oktatócsomag tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módját és a csomag minden más vonatkozását az illetékes nemzeti hatósággal. Az oktatócsomag betegmélékeztető kártyából áll.

A betegmélékeztető kártyának (felnőtt és gyermek változat) a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- súlyos fertőzések
- tuberculosis
- daganatos megbetegedések
- idegrendszeri problémák
- oltások

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hulio 20 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy db 0,4 ml-es előretöltött fecsekendő 20 mg adalimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: nátrium-glutamátot, szorbitot (E420), metionint, poliszorbát 80-at, sósavat és injekcióhoz való vizet. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db előretöltött fecsekendő

2 db előretöltött fecsekendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Bőr alá történő beadásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

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 a fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36

Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13

DUBLIN

Írország

D13 R20R

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/18/1319/009 1 csomag

EU/1/18/1319/010 2 csomag

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Hulio 20 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

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hulio 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

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ – INJEKCIÓS ÜVEG EGYSÉGCSONAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hulio 40 mg/0,8 ml oldatos injekció
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes 0,8 ml-es injekciós üveg 40 mg adalimumabot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: nátrium-glutamátot, szorbitot (E420), metionint, poliszorbát 80-at, sósavat és injekcióhoz való vizet. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 injekciós üveg
1 db steril injekciós fecskendő
1 db steril tű
1 db steril injekciós üveg adapter
2 db alkoholos törlő

[A kartondoboz belsejében a tálcán megjelenő szöveg:]

Hulio
Injekciós üveg
Injekciós fecskendő
Tű
Injekciós üveg adapter
Betegtájékoztató
Alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

Mindegyik csomag kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y 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 üveg a dobozban tárolandó.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1319/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Hulio 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

KÜLSŐ KARTONDOBOZ – INJEKCIÓS ÜVEG GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hulio 40 mg/0,8 ml oldatos injekció
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes 0,8 ml-es injekciós üveg 40 mg adalimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: nátrium-glutamátot, szorbitot (E420), metionint, poliszorbát 80-at, sósavat és injekcióhoz való vizet. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 2 db csomag, mindegyikben 1 db injekciós üveg.

Az egyes csomagok tartalma:

1 injekciós üveg

1 db steril injekciós fecskendő

1 db steril tű

1 db steril injekciós üveg adapter

2 db alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

Mindegyik csomag kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y 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 üveg a dobozban tárolandó.

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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1319/007 2 db injekciós üveg (2 db 1-es csomag)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Hulio 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 KARTONDOBOZ – INJEKCIÓS ÜVEG GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hulio 40 mg/0,8 ml oldatos injekció
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumabot tartalmazó, 0,8 ml-es injekciós üveg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: nátrium-glutamátot, szorbitot (E420), metionint, poliszorbát 80-at, sósavat és injekcióhoz való vizet. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 injekciós üveg
1 db steril injekciós fecskendő
1 db steril tű
1 db steril injekciós üveg adapter
2 db alkoholos törlő
Gyűjtőcsomagolás összetevője, külön nem értékesíthető.

[A kartondoboz belsejében a tálcán megjelenő szöveg:]

Hulio
Injekciós üveg
Injekciós fecskendő
Tű
Injekciós üveg adapter
Betegtájékoztató
Alkoholos törlő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

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 üveg a dobozban tárolandó.

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
--

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/18/1319/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hulio 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy db 0,8 ml-es előretöltött injekciós fecskendő 40 mg adalimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: nátrium-glutamátot, szorbitot (E420), metionint, poliszorbát 80-at, sósavat és injekcióhoz való vizet. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós fecskendő, 2 db alkoholos törlő
2 db előretöltött injekciós fecskendő, 2 db alkoholos törlő
4 db előretöltött injekciós fecskendő, 4 db alkoholos törlő
6 db előretöltött injekciós fecskendő, 6 db alkoholos törlő
1 db előretöltött injekciós fecskendő
2 db előretöltött injekciós fecskendő
4 db előretöltött injekciós fecskendő
6 db előretöltött injekciós fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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 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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1319/001 1 csomag (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/002 2 csomag (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/003 6 csomag (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/011 1 csomag
EU/1/18/1319/012 2 csomag
EU/1/18/1319/013 4 csomag
EU/1/18/1319/014 4 csomag (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/015 6 csomag

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Hulio 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

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hulio 40 mg injekció
adalimumab
sc

2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy db 0,8 ml-es előretöltött injekciós toll 40 mg adalimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: nátrium-glutamátot, szorbitot (E420), metionint, poliszorbát 80-at, sósavat és injekcióhoz való vizet. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll, 2 db alkoholos törlő

2 db előretöltött injekciós toll, 2 db alkoholos törlő

4 db előretöltött injekciós toll, 4 db alkoholos törlő

6 db előretöltött injekciós toll, 6 db alkoholos törlő

1 db előretöltött injekciós toll

2 db előretöltött injekciós toll

4 db előretöltött injekciós toll

6 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

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 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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1319/004 1 csomag (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/005 2 csomag (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/006 6 csomag (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/016 1 csomag
EU/1/18/1319/017 2 csomag
EU/1/18/1319/018 4 csomag
EU/1/18/1319/019 4 csomag (alkoholos törlővel)
EU/1/18/1319/020 6 csomag

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Hulio 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

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hulio 40 mg injekció
adalimumab
Subcutan injekció
sc

2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Hulio 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab

Mielőtt gyermeke elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosától egy betegemlékeztető kártyát is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit gyermekénél a Hulio alkalmazása előtt és a Hulio-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Mindig legyen Önnél vagy gyermekénél ez a betegemlékeztető kártya, illetve még 4 hónapig a gyermekének utoljára beadott utolsó Hulio injekciót követően.
- További kérdéseivel forduljon 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 gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Hulio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Mit kell tudnia, mielőtt beadja gyermekének a Hulio-t
3. Hogyan kell alkalmazni a Hulio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hulio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

1. Milyen típusú gyógyszer a Hulio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Hulio hatóanyaga az adalimumab, egy olyan gyógyszer, ami a szervezet immunrendszerére (védekező rendszerére) hat.

A Hulio a következő gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazható:

- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz)
- Az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult artritisz)
- Gyermekkori plakkos pszoriázis
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (gyermekkori Crohn-betegség)
- Gyermekkori nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Hulio hatóanyaga, az adalimumab egy monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek a szervezetben egy speciális célponthoz kötődnek.

Az adalimumab célpontja egy másik fehérje, a tumor nekrosis faktor (TNF α), mely az immunrendszer (védekező rendszer) működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Hulio csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége, mely rendszerint elsőként gyerekkorban jelentkezik.

A Hulio 2 éves kortól alkalmazható a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz) kezelésére. Gyermek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermek a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz kezelésére Hulio-t kapni.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Hulio-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

Entezitisszel társult artritisz

Az entezitisszel társult artritisz az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás.

A Hulio 6 éves kortól alkalmazható az entezitisszel társult artritisz kezelésére. Gyermek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermek az entezitisszel társult artritisz kezelésére Hulio-t kapni.

Gyermekkori plakkos pszoriázis (pikkelysömör)

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, ami ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kerges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körömöt 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.

A Hulio alkalmazható súlyos, idült plakkos pszoriázis kezelésére 4-17. életév közötti gyermekeknél, akiknél a bőrön alkalmazott gyógyszerek, valamint az UV-fénnyel végzett kezelés nem használt vagy azok nem alkalmazhatók.

Gyermekkori Crohn-betegség

A Crohn-betegség a belek gyulladásos kórfolyamata.

A Hulio alkalmazható közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő, 6-17 éves korú gyermekek és serdülők kezelésére.

Gyermek először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermek a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Hulio-t kapni.

Gyermekkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti.

A Hulio alkalmazható 2 éves kortól krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitis kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. A Hulio ezt a gyulladást csökkenti.

Gyermek először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermek a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Hulio-t kapni.

A Hulio az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

2–18 éves gyermekeknél és serdülőknél, a szem elülső részét érintő, krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitisz kezelésére.

2. Mit kell tudnia, mielőtt beadja gyermekének a Hulio-t

A Hulio nem adható be,

- ha gyermeke allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha gyermeke súlyos fertőzésben szenved, beleértve az aktív tuberkulózist (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermekének bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- ha gyermeke közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermekének súlyos szív problémája van vagy volt (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Hulio alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció:

- Ha gyermeke allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne adjon be több Hulio-t és azonnal forduljon gyermeke kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések:

- Ha gyermekének fertőzése van, beleértve a hosszan tartó fertőzést, vagy a test valamelyik területén lévő fertőzést is (pl. lábszárfekély), a Hulio alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon gyermeke kezelőorvosához.
- A Hulio-kezelés során gyermeke könnyebben kaphat el fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha gyermeke tüdejével problémák vannak. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek, és ilyen lehet például a tuberkulózis (gümőkór), a vírusok, gombák, élősködők, baktériumok vagy egyéb szokatlan, fertőző organizmusok okozta fertőzések, és a szepszis (vérmérgezés) is.
- Ritka esetekben ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák. Gyermeke kezelőorvosa javasolhatja a Hulio alkalmazásának ideiglenes abbahagyását.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermeke olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések (mint például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis) nagyon gyakoriak.
- Közölje orvosával, ha gyermeke kórelőzményében visszatérő fertőzés szerepel, vagy egyéb olyan állapot áll fenn, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.
- Gyermeke és kezelőorvosának kiemelt figyelmet kell fordítania a fertőzés jeleire a Hulio-kezelés során. Fontos, hogy mondja el gyermeke kezelőorvosának, ha gyermekének fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Tuberkulózis (TBC)

- Mivel az adalimumabbal kezelt betegeknél tuberkulózis kialakulását észlelték, így az adalimumab-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa meg fogja vizsgálni, hogy nem talál-e

gyermekénél tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Ebbe beletartozik gyermeke részletes orvosi kórelőzményének elemzése és a megfelelő szűrővizsgálatok (mint pl. mellkasröntgen és tuberkulin teszt) elvégzése. Gyermeke betegemlékeztető kártyáján a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.

- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha gyermeke bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha gyermekének aktív tuberkulózisa van, ne használja a Hulio-t.
- A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy gyermekénél tuberkulózis elleni megelőző terápiát alkalmaztak.
- Ha a tuberkulózis tünetei (mint például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, erőtlenység, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje orvosával.

Hepatitis B vírus

- Figyelmeztesse gyermeke kezelőorvosát arra, ha gyermeke hepatitisz B vírus- (HBV) hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy úgy gondolja, hogy fennáll a veszélye, hogy elkapja a hepatitisz B-fertőzést. Gyermeke orvosa HBV-vizsgálatot fog végeztetni. Az adalimumab képes újra aktiválni a HBV-t azokban, akik hordozzák a szervezetükben ezt a vírust. Egyes ritka esetekben – különösen ha gyermeke egyéb olyan gyógyszereket szed, amik az immunrendszer működését gátolják – a HBV fertőzés fellángolása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás:

- Ha gyermeke sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, hogy Hulio-kezelésben részesül. Orvosa a Hulio-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegség

- Ha gyermeke demielinizációval járó betegségben (az idegrostok velőshüveljét érintő betegség, mint például a szklerózis multiplex) szenved vagy ilyen típusú betegség alakul ki nála, gyermeke kezelőorvosa dönti el, hogy a Hulio-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e gyermeke esetében. Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha olyan tünetek jelentkeznek nála, mint például megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos védőoltások élő, de legyengített baktériumokat vagy vírusokat tartalmaznak, amik fertőzéseket okozhatnak, és amiket emiatt nem szabad beadatni a Hulio-kezelés alatt.
- A védőoltások beadatása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával.
- Javasolt, hogy még a Hulio-kezelés megkezdése előtt, ha lehetséges, a gyermekek kapják meg az életkor szerinti kötelező védőoltásokat.
- Ha gyermeke a terhessége alatt Hulio-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően legfeljebb öt hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja a kisbaba kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi szakembereknek, hogy gyermeke a terhessége alatt Hulio-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy a gyermeke kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének súlyos szívbetegsége van vagy volt. Ha gyermekének enyhe szívelégtelensége van és Hulio-kezelést kap, szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség

tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje gyermeke kezelőorvosával.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegeknél a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, amelyek segítenék a szervezetet a fertőzések elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha gyermekének csillapíthatatlan láza van, könnyen alakul ki nála véraláfutás vagy vérzés, illetve sápadtnak látszik, azonnal értesítse gyermeke kezelőorvosát. Gyermeke kezelőorvosa a kezelés leállítására mellett dönthet.

Rosszindulatú daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF α -gátló gyógyszert kapó gyermekeknél és felnőtteknél bizonyos daganatfajták alakul ki. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritisszel élő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganatos betegség) vagy leukémia (a vérsejteket és a csontvelőt érintő rosszindulatú daganatos betegség) alakul ki. Amennyiben gyermeke Hulio-t kap, fokozódhat nála a limfóma, leukémia vagy egyéb rákbetegségek kialakulásának kockázata. Ritkán a limfóma egy speciális és súlyos típusát észlelték az adalimumabot kapó betegeknél. Ezen betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprin vagy merkaptopurin nevű gyógyszerrel is kezeltek. Közölje gyermeke kezelőorvosával, ha a gyermeke a Hulio-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint is szed.
- Ezenkívül nem melanómás bőrrák kialakulását észlelték az adalimumabot kapó betegeknél. Értesítse gyermeke kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy után új elváltozás jelenik meg a bőrön, vagy a meglévő anyajegyek vagy bőrelváltozások kinézete megváltozik.
- Voltak esetek, amikor egy bizonyos tüdőbetegséggel (amelyet krónikus obstruktív tüdőbetegségnek, COPD-nek neveznek) élő, más TNF α -gátlóval kezelt betegeknél nem limfóma természetű rákos megbetegedés kialakulását jelentették. Ha gyermeke COPD-s vagy erős dohányos, beszélje meg gyermeke kezelőorvosával, hogy a TNF α -gátlóval végzett kezelés megfelelő-e gyermeke számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben az adalimumab lupusszerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű kiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Egyéb gyógyszerek és a Hulio

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Gyermeke nem kaphat Hulio-t anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszerekkel együtt. A Hulio és az anakinra vagy az abatacept egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb lehetséges gyógyszerkölsönhatások miatt. Ha kérdése van, kérdezze gyermeke kezelőorvosát.

A Hulio együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító gyógyszerekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket.

Terhesség és szoptatás

- Gyermeke számára javasolt a terhesség megelőzése és megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a Hulio-val történő kezelés során és a Hulio-val történt utolsó kezelést követően még legalább 5 hónapig.

- Amennyiben gyermeke terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Hulio csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat szerint nem volt magasabb a veleszületett rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Hulio alkalmazható.
- Ha gyermeke a terhessége alatt Hulio-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna, elmondja a kisbaba orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi szakembernek, hogy az Ön gyermeke a terhessége alatt Hulio-t kapott. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Hulio kis mértékben befolyásolhatja gyermeke gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. A Hulio alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

A Hulio nátriumot és szorbitot tartalmaz

A Hulio 19,1 mg szorbitot tartalmaz előretöltött fecskendőnként. A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg gyermekénél, amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen gyermeke kezelőorvosával, mielőtt alkalmaznák nála ezt a gyógyszert.

Továbbá, a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Hulio-t?

A gyógyszert mindig a gyermeke kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos a gyógyszer alkalmazását illetően vagy kérdése van, forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Kezelőorvosa más hatáserősségű Hulio-t is felírhat, ha gyermekének más adagra van szüksége.

Ismeretlen eredetű sokízületi gyulladásban szenvedő gyermekek és serdülők:

2-17 éves kor közötti, legalább 10 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:
A Hulio ajánlott adagja kéthetente 20 mg.

2-17 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:
A Hulio ajánlott adagja kéthetente 40 mg.

Entezitisszel társult artritiszes gyermekek és serdülők

6-17 éves kor közötti, legalább 15 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:
A Hulio ajánlott adagja kéthetente 20 mg.

6-17 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:
A Hulio ajánlott adagja kéthetente 40 mg.

Plakkos pszoriázisos gyermekek és serdülők

4-17 éves kor közötti, legalább 15 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio javasolt adagolása egy kezdeti 20 mg-os adag, amit egy héttel később újabb 20 mg követ, ezután a szokásos adag 20 mg kéthetente.

4-17 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio javasolt adagolása egy kezdeti 40 mg-os adag, amit egy héttel később újabb 40 mg követ, ezután a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Gyermekekori Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

6-17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A szokványos adagolási rend kezdetben 40 mg (két 20 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 20 mg. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermekének kezelőorvosa felírhat egy 80 mg-os kezdőadagot (négy 20 mg-os injekció egy napon), amit két héttel később egy 40 mg-os adag követ.

Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg. Ha ez az adag nem hat megfelelően, gyermeke kezelőorvosa növelheti az adagolás gyakoriságát, heti 20 mg-ra.

6-17 éves kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A szokványos adagolási rend kezdetben 80 mg (négy 20 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermekének kezelőorvosa felírhat egy 160 mg-os kezdőadagot (8 db 20 mg-os injekció egy nap alatt vagy napi négy 20 mg-os injekció, egymást követő két napon), amit két héttel később egy 80 mg-os adag követ (négy 20 mg-os injekció egy napon).

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Ha ez az adag nem hat megfelelően, gyermeke kezelőorvosa növelheti az adagolás gyakoriságát, heti 40 mg-ra vagy kéthetenkénti 80 mg-ra.

Gyermekekori nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

2-17 éves kor közötti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio szokásos adagja kéthetente 20 mg, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 40 mg-os kezdőadagot is felírhat (két 20 mg-os injekció egy napon), amelyet egy héttel a szokásos, javasolt adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Hulio alkalmazása metotrexáttal kombinálva javasolt.

2-17 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio szokásos adagja kéthetente 40 mg, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 80 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Hulio alkalmazása metotrexáttal kombinálva javasolt.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Hulio-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Hulio befecskendezésének menetéről részletes útmutatást talál „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” részben.

Ha az előírtnál több Hulio-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban adott be Hulio-t gyermekének, hívja gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és tájékoztassa, hogy gyermeke a szükségesnél több gyógyszert kapott. Mindig vigye magával a külső kartondobozt vagy a gyógyszert, még abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Hulio-t

Ha elfelejtette beadni gyermekének az injekciót, adja be a következő Hulio 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 a Hulio alkalmazását

A döntést, hogy gyermeke abbahagyja a Hulio alkalmazását, meg kell beszélnie 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 közepesen súlyos. Azonban néhány esetben azonnali orvosi kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat.

A mellékhatások az utolsó Hulio injekció beadása után akár 4 hónappal vagy még később is jelentkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha gyermekénél az allergiás reakció vagy a szívelégtelenség alább felsorolt tünetei közül bármelyik jelentkezik:

- súlyos kiütés, csalánkiütés;
- duzzanat az arcon, kézfejen vagy lábfejen;
- nehézlégzés vagy nyelési nehézség;
- fizikai aktivitás során vagy lefekvéskor vagy lábdagadással együtt jelentkező légszomj.

Közölje orvosával, amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló jelek és tünetek, például láz, hányinger, sebek, fogászati problémák, vizeletkor jelentkező égő érzés, gyengeség vagy kimerültség érzése, köhögés;
- idegrendszeri problémák tünetei, például bizsergés, zsibbadás, kettőslátás, illetve a karok vagy lábak gyengesége;
- bőrreakcióra utaló jelek, például dudor vagy nyílt fekély, amely nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségre jellemző jelek és tünetek, mint például az állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

A fent leírt jelek és tünetek az adalimumab alkalmazása során észlelt, alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén, (beleértve fájdalom, duzzanat, vörösség vagy viszketés);
- légúti fertőzések (beleértve megfázás, orrfolyás, melléküreg-gyulladás, torokgyulladás, tüdőgyulladás);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés
- csont- és izomfájdalom.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et 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;
- enyhe 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);
- látászavar;
- a szem/szemhéj gyulladása vagy duzzanata;
- vertigó (olyan érzés, mintha forogna a szoba);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- bőr kipirulása;
- vérömleny;
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- gyomor-bélrendszeri vérzés;
- emésztési zavar, puffadás, gyomorégés;
- savasság/savas reflux;
- szikka-szindróma (beleértve a szem- és szájszárazságot is);
- véraláfutás;
- viszkető bőrkiütés;
- bőrviszketés, bőrgyulladás (beleértve az ekcémát is);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pszoriázis (kipirosodott, hámló bőr);
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- vizenyő;
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- lassú sebgyógyulás.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- opportunist fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképeség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;

- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rosszindulatú megbetegedés;
- limfóma (a nyirokrendszer rosszindulatú megbetegedése);
- melanóma (a bőr festéktermelő sejtjeiből kiinduló rosszindulatú daganat);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban egy szarkoidózis nevű állapot alakul ki);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- tremor (remegés);
- neuropátia (idegkárosodás);
- sztrók (agyi érkatasztrófa);
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- folyadékgyülem a tüdő körül;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- nyelési nehézség;
- az arc feldagadása (arcödéma);
- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír felhalmozódása a májsejtekben);
- éjszakai izzadás;
- hegeképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőrt, a szívet, a tüdőt, az ízületeket és más szervrendszerek gyulladását);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, egy olyan állapot, ami izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bélperforáció (bél átlukadása, szakadása);
- hepatitisz (májgyulladás);
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés);
- arcödéma (arcduzzanat), amelyet allergiás reakció kísér;
- gyulladásos bőrkiütés;
- lupuszerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (a nyirokrendszert érintő rosszindulatú daganatok egy ritka típusa);

- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus okozta afertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- izomgyengeséghez társult bőrkiütés súlyosbodása;
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban 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 a Hulio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén/ dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy önmagában a Hulio előretöltött fecskendő szobahőmérsékletejn (legfeljebb 25 °C-on), maximum 8 hétig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőszekrényből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt **8 héten belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatenné 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 a Hulio?

- A készítmény hatóanyaga az adalimumab.
- Egyéb összetevők: nátrium-glutamát, szorbit, metionin, poliszorbát 80, sósav és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont – „A Hulio nátriumot és szorbitot tartalmaz”).

Milyen a Hulio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Hulio 20 mg oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben, 20 mg adalimumabot tartalmazó, 0,4 ml mennyiségű, steril, áttetsző vagy kissé opálos, színtelen vagy halvány barnássárga oldat formájában kerül forgalomba.

A Húlio előretöltött fecskendő egy dugóval, valamint tűvédő kupakkal felszerelt tűvel ellátott műanyag fecskendő. Minden egyes csomag 1 vagy 2 db előretöltött fecskendőt tartalmaz. Nem feltétlenül minden kiszerelés kerül forgalomba.

A Húlio gyermekeknél használatos injekciós üveg vagy előretöltött injekciós toll formájában is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>.

Egyéb információforrások

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

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

Olvassa el figyelmesen ezeket az utasításokat, és kövesse lépésről lépésre őket. Gyermeke kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szakember meg fogja mutatni, hogyan kell befecskendeznie a Hulio-t az előretöltött fecskendővel. Ha nem ért valamit, kérdezze meg a gyermek kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Addig ne engedje meg gyermekének, hogy önmagának adja be az injekciót, amíg teljesen meg nem győződött arról, hogy megértette az injekció előkészítésének és beadásának folyamatát. Megfelelő oktatás után az injekciót a beteg önmaga, vagy egy másik személy, például egy családtag vagy gondozó is beadhatja.

Mindegyik előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos, és egy 20 mg-os adalimumab adagot tartalmaz.

Ne keverje össze a Hulio oldatot semmilyen más gyógyszerrel.

Jegyezze fel egy naptárba vagy naplóba, hogy a hét melyik napján/napjain kell beadni a Hulio-t, így nem fogja elfelejteni.

Mielőtt hozzáfogna

Keressen egy nyugodt, jól megvilágított helyet, ahol van egy tiszta és sík munkafelület, és gyűjtse össze oda az injekció ön maga vagy más által történő beadásához szükséges összes eszközt.

A szükséges eszközök:

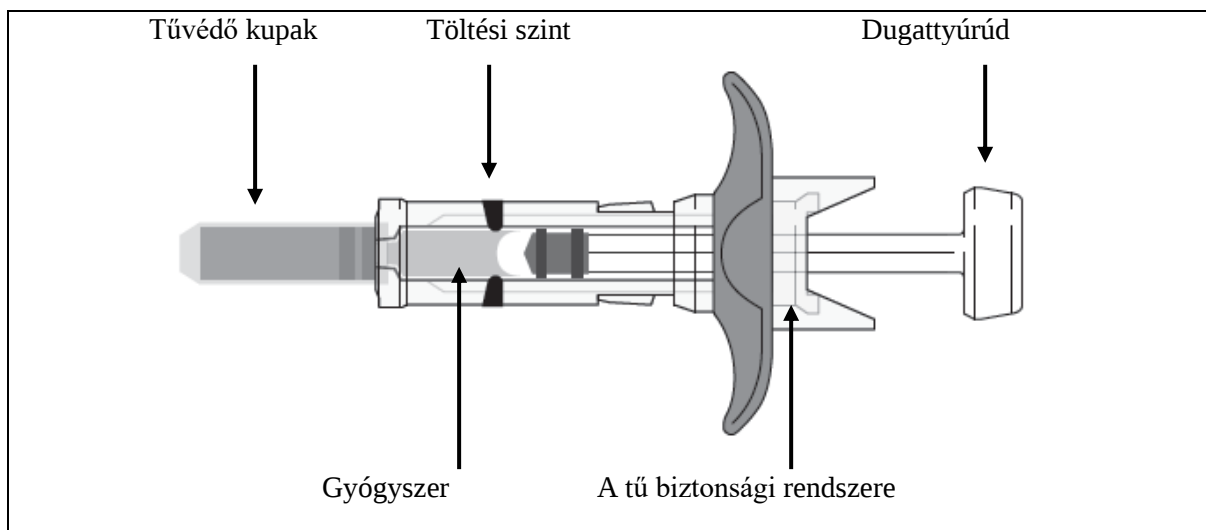
- 1 db előretöltött fecskendő;
- 1 db alkoholos törlő (a Hulio csomag nem tartalmazza);
- 1 db éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartály (a Hulio csomag nem tartalmazza);
- 1 db gézlap vagy vatta gömbtörlő (a Hulio csomag nem tartalmazza).

Ha nem rendelkezik az összes szükséges eszközzel, forduljon a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészhöz.

Az előretöltött fecskendő előkészítése

Az előretöltött fecskendőt hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között) kell tárolni.

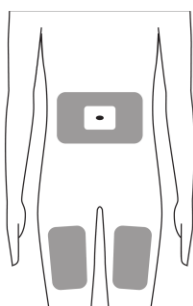
- A tervezett felhasználás előtt legalább 30 perccel vegyen ki egy darab előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből, hogy az szobahőmérsékletre melegedhessen.
 - NE HASZNÁLJON hőforrásokat, például mikrohullámú sütőt vagy meleg vizet a fecskendő felmelegítéséhez.
 - NE HELYEZZE VISSZA a fecskendőt a hűtőszekrénybe, ha már szobahőmérsékletre melegedett.
- Ellenőrizze a fecskendőn levő lejárat dátumot.
 - NE HASZNÁLJA FEL a fecskendőt, ha a felhasználhatósági időtartama lejárt.
- Ellenőrizze a fecskendőt, hogy meggyőződjön arról, hogy a gyógyszer szintje a töltési szintet jelző vonalnál vagy annak közelében van (lehet, hogy óvatosan össze kell ráznia, hogy lássa a folyadékot), és hogy a folyadék áttetsző- és színtelen-e, illetve vannak-e benne részecskék.
 - NE HASZNÁLJA FEL a fecskendőt, ha a gyógyszer színje nem a töltési szintet jelző vonal közelében van.
 - NE HASZNÁLJA FEL a fecskendőt, ha a folyadék zavaros, elszíneződött vagy részecskék vannak benne.



Az injekció beadásának lépései

A Hulio előretöltött fecskendő minden egyes injektálásakor kövesse figyelmesen az alábbi lépéseket:

1. lépés – Válassza ki és készítse elő az injekció beadási helyét



Has vagy combok

A Hulio előretöltött fecskendőt bőr alá kell befecskendezni. A combba vagy a hasfalba kell beadni.

Minden egyes alkalommal váltogassa és változtassa meg a beadás helyét. Az új hely legyen legalább 3 cm távolságra az előző beadási helytől.

Ha a hasfalba adja be az injekciót, olyan helyet válasszon, ami legalább 5 cm távolságra van a köldöktől.

- NE ADJON BE injekciót bepirosodott, megkeményedett, véraláfutásos vagy érzékeny bőrterületre.
- NE ADJON BE injekciót hegekbe vagy striákba (terhességi csíkokba).
- Ha gyermekének pszoriázisa van, NE ADJON BE injekciót kiemelkedett, megvastagodott, bepirosodott vagy hámló bőrterületekbe vagy bőrelváltozásokba.
- NE ADJON BE injekciót ruhán keresztül. Hajtsa fel az injekció beadási helyét fedő ruházatot.

2. lépés – Mosson kezét

Szappanos vízzel alaposan mosson kezét.

3. lépés – Készítse elő az injekció helyét

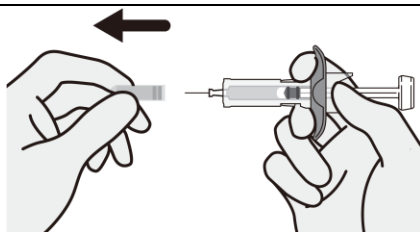
Törölje le az injekció beadására kiválasztott bőrterületet egy alkoholos törlővel.

- Várjon, amíg a bőr magától megszárad. Ne fújjon rá azért, hogy gyorsabban száradjon.
- NE ÉRINTSE MEG többé ezt a területet az injekció beadása előtt.

4. lépés – Vegye le a kupakot a tűről

Egyenesen húzza le a tűvédőt a tűről. Néhány csepp folyadék kiszivároghat a tűből, ez normális. Az is normális, ha légbuboréko(ka)t lát.

- NE vegye le a tűvédőt, amíg készen nem áll az injekciózásra.



- NE csavarja vagy hajlítsa meg a tűvédőt az eltávolítása közben, mivel ezzel megsértheti a tűt.
- Ez idő alatt NE érintse meg vagy húzza vissza a dugattyút.
- NE tegye vissza a kupakot, ne érintse meg a tűt az ujjával és ne hagyja, hogy a tű bármihez hozzáérjen.
- NE távolítson el semmiféle légbuborékot
- NE használja az előretöltött fecskendőt, ha a tűvédő kupak eltávolítása után leesik.

5. lépés – Szorítsa össze az injekció beadási helyét, és tartsa úgy



Finoman szorítsa össze az injekció beadási helyét, hogy kidudorodjon a terület, és tartsa biztosan.

6. lépés – Szűrje be a tűt a beadási helyre



Az injekció beadási hellyel 45°-os szöget bezárva egy gyors, határozott mozdulattal szűrje be teljesen a tűt a bőrbe.

Vigyázzon, hogy a tűt ne az injekció beadási helyet összeszorító ujjába szűrje bele.

7. lépés – Fecskendezze be a Hulio-t



Engedje el az összeszorított bőrt, miután a tűt teljesen beszúrta.

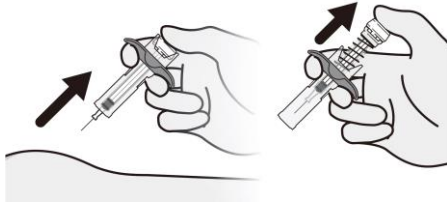
Lassú mozdulattal teljesen nyomja be a dugattyút, amíg **az összes gyógyszert be nem fecskendezte** és a fecskendő ki nem ürül.

- Ha a dugattyút nem nyomja be teljesen, a tű későbbi befedéséhez szükséges biztonsági rendszer nem fog aktiválódni.
- NE mozgassa, csavarja vagy forgassa a fecskendőt a befecskendezés közben.

8. lépés – Az injekció beadásának végén távolítsa el a fecskendőt

A beszúrási szöggel megegyező szögben távolítsa el a fecskendőt az injekciós területtől és vegye le a hüvelykujját a dugattyúról.

Minden előretöltött fecskendő biztonsági rendszerrel van ellátva, amely visszahúzza és betakarja a tűt a dugattyú elengedése után. Ha a tű nem húzódik vissza, óvatosan helyezze a fecskendőt az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba, hogy elkerülje a sérülést.



Ha az injekció beadása után enyhe vérzés lép fel a beadás helyén, néhány másodpercig gyengéden nyomjon egy gézlapot vagy vattagömböt a bőrre. - **NE DÖRZSÖLJE** az injekció beadási helyét. Ha szükséges, tegyen sebtapaszt az injekciós helyére.

9. lépés – Dobja ki a fecskendőt és a tűvédő kupakot

A használt fecskendőt és a tűvédő kupakot dobja ki az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályba.

Kérdezze meg egészségügyi szolgáltatóját, hogy milyen előírások vonatkoznak éles/hegyes eszközök tárolására szolgáló tartály megfelelő ártalmatlanítására.

- NE használja fel újra a fecskendőt.
- NE tegye vissza a tűvédő kupakot a tűre.
- NE DOBJA KI az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt a háztartási hulladékba.
- NE DOBJA KI az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt az újrahasznosítható hulladékba.
- Az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartály gyermekektől elzárva tartandó.



Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Hulio 40 mg/0,8 ml oldatos injekció adalimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni gyermekénél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert a számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy betegemlékeztető kártyát is fog kapni olyan fontos biztonsági információkkal, amelyeket tudnia kell, mielőtt a gyermekének Hulio-t adnak és a Hulio-val történő kezelés alatt is. Ön vagy gyermeke mindig tartsa magánál ezt a betegemlékeztető kártyát, beleértve a Hulio utolsó adagjának beadását követő 4 hónapos időszakot is.
- További kérdéseivel forduljon 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 hasonlóak, mint a gyermekénél.
- Ha 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 a Hulio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hulio gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Hulio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hulio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

1. Milyen típusú gyógyszer a Hulio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Hulio az adalimumab nevű hatóanyagot tartalmazza, és egy olyan gyógyszer, ami a szervezet immunrendszerére (védekező rendszerére) hat.

A Hulio az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás) 2–18 éves gyermekeknél;
- entezitisszel társult artritisz (az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás) 6–18 éves gyermekeknél;
- Crohn-betegség 6–18 éves gyermekeknél;
- plakkos pszoriázis (plakkos pikkelysömör) 4–18 éves gyermekeknél;
- hidradenitisz szuppuratíva (inverz akne) 12–18 éves serdülőknél;
- kolitisz ulceróza (kifekélyesedő vastagbélgyulladás) 6–18 éves gyermekeknél;
- a szem elülső részét érintő, krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitisz 2–18 éves gyermekeknél.

A Hulio hatóanyaga, az adalimumab egy monoklonális antitest. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, amelyek egy adott célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrozis faktor (TNF α) nevű fehérje, amely az immunrendszer (védekező rendszer) része és a fent felsorolt gyulladásos betegségek esetén megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Hulio csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz és entezitisszel társult artritisz

A poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás) és az entezitisszel társult artritisz (inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás) olyan gyulladásos betegség, amely az ízületeket érinti, és rendszerint gyermekkorban jelenik meg először.

A Hudio alkalmazható gyermek és serdülő korban (2–18 év) a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz, illetve gyermek és serdülő korban (6–18 év) az entezitisszel társult artritisz kezelésére. Gyermek először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor foggyermek a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz és az entezitisszel társult artritisz kezelésére Hudio-t kapni.

Gyermekkori Crohn-betegség

A Crohn-betegség a belek gyulladásos betegsége.

A Hudio alkalmazható Crohn-betegséggel élő, 6–18 éves gyermekek kezelésére. Gyermek először más gyógyszereket kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor foggyermek a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítésére Hudio-t kapni.

Gyermekkori plakkos pszoriázis

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, ami ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körömet 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.

A Hudio alkalmazható olyan súlyos plakkos pszoriázisos, 4–18 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a bőrön alkalmazott gyógyszerek, valamint az UV-fénnyel végzett kezelés nem használt vagy azok nem alkalmazhatók.

Serdülőkori hidradenitisz szuppuratíva

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy hosszan 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.

A Hudio hidradenitisz szuppuratívás serdülők kezelésére alkalmazható 12 éves kortól. A Hudio csökkenti a csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. A betegeknek először más gyógyszereket adnak. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, a betegek Hudio-t kapnak.

Gyermekkori kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége. A Hudio a 6 és 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek kezelésére szolgál. Gyermek először más gyógyszereket kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor foggyermek a kolitisz ulceróza okozta panaszok és tünetek enyhítésére Hudio-t kapni.

A szem elülső részét érintő, krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitisz

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely 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. A Hudio ezt a gyulladást csökkenti.

A Hudio 2–18 éves gyermekeknél és serdülőknél körében alkalmazható a krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitisz kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

2. Tudnivalók a Hudio gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Hudio-t:

- Ha gyermeke allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha gyermekének súlyos fertőzése van, beleértve a tuberkulózist (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermekének bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Ha gyermeke közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha gyermekének súlyos szívbetege van vagy volt (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Hudio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció

Ha gyermekénél allergiás reakció lép fel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, sípoló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza tovább nála a Hudio-t, és azonnal forduljon gyermeke kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha gyermekének fertőzése van, beleértve a hosszan tartó vagy a test egy részén fellépő fertőzést is (pl. lábszárfekély), a Hudio alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon gyermeke kezelőorvosához.
- A Hudio-kezelés során gyermeke könnyebben kaphat el fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha gyermeke tüdejével problémái vannak. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek, és közéjük tartozhat a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők, baktériumok vagy egyéb szokatlan mikroorganizmusok okozta fertőzések és a szepszis (vérmérgezés). Ritka esetekben ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák. Gyermeke kezelőorvosa javasolhatja a Hudio alkalmazásának ideiglenes abbahagyását.

Tuberkulózis (TBC)

- Az adalimumabbal kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Hudio-kezelés megkezdése előtt gyermeke kezelőorvosa megvizsgálja gyermekénél a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Gyermeke részletes orvosi kórelőzménye felvételére és szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin tesztre) kerül sor. Gyermeke betegemlékeztető kártyáján vezetni kell ezen vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét. Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének valaha tuberkulózisa volt, vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy gyermekénél tuberkulózis elleni megelőző terápiát alkalmaztak. Ha a tuberkulózis tünetei (nem múló köhögés, testtömegcsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés) vagy más, fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje gyermeke kezelőorvosával.

Utazás/kiújuló fertőzés

- Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis gyakran előfordulnak.
- Közölje gyermeke kezelőorvosával visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét vagy egyéb állapotát, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitisz B vírus

- Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke hepatitisz B vírus (HBV) hordozó, ha aktív HBV fertőzése van, vagy feltételezi, hogy HBV fertőzés veszélye fenyegetheti. Gyermeke kezelőorvosának HBV vizsgálatot kell végeznie gyermekénél. Az adalimumab hatására újra aktiválódhat a HBV fertőzés a vírust hordozó emberekben. Egyes ritka esetekben – különösen ha gyermeke más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV fertőzés újraaktiválódása életveszélyes lehet.

Műtét vagy fogászati beavatkozás

- Ha gyermekénél hamarosan műtétet vagy fogászati beavatkozást végeznek, tájékoztassa az orvost, hogy gyermeke Hulio-t kap; az orvos javasolhatja a Hulio alkalmazásának ideiglenes leállítását.

Demielinizációs betegség

- Ha gyermekének demielinizációs betegsége (az idegeket borító szigetelő réteget érintő betegsége) van, vagy ilyen típusú betegség alakul ki nála (mint amilyen a szklerózis multiplex), gyermeke kezelőorvosa dönti el, hogy a Hulio-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e gyermeke esetében. Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermekénél olyan tünetek lépnek fel, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos védőoltások élő, de legyengített baktériumokat vagy vírusokat tartalmaznak, amelyek fertőzéseket okozhatnak, és nem szabad ilyeneket beadatni a Hulio-kezelés alatt.
- A védőoltások beadatása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával.
- Javasolt, hogy ha lehetséges, a gyermekek kapják meg az életkor szerinti kötelező védőoltásokat még a Hulio-kezelés megkezdése előtt.
- Ha a terhessége alatt Ön Hulio-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően legfeljebb öt hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja a kisbaba kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi szakembereknek, hogy gyermeke a terhessége alatt Hulio-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy a gyereke kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Feltétlenül közölje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének súlyos szívbetege van vagy volt. Ha gyermekének enyhe szívelégtelensége van és Hulio-kezelésben részesül, a szívelégtelenség állapotát a kezelőorvosának szorosan követnie kell. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli gyermekénél (pl. légszomj vagy lábdagadás), azonnal közölje gyermeke kezelőorvosával.

Láz, véraláfutások, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegeknél a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, amelyek segítenék a szervezetet a fertőzések elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha gyermekének csillapíthatatlan láza van, könnyen alakul ki nála véraláfutás vagy vérzés, illetve sápadtnak látszik, azonnal értesítse gyermeke kezelőorvosát. Gyermeke kezelőorvosa a kezelés leállítása mellett dönthet.

Rosszindulatú daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF α -gátló gyógyszert szedő gyermekeknél és felnőtteknél bizonyos daganatfajta alakul ki. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritisszel élő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszeret érintő rák) és leukémia (a vérsejteket és a csontvelőt érintő rosszindulatú daganatos betegség) alakul ki. Amennyiben gyermeke Hulio-t kap, fokozódhat nála a limfóma, leukémia vagy egyéb rákbetegségek kialakulásának kockázata. Ritkán a limfóma egy speciális és súlyos típusát észlelték az adalimumabot kapó betegeknél. Ezen betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprin vagy merkaptopurin nevű gyógyszerrel is kezeltek. Közölje gyermeke kezelőorvosával, ha a gyermeke a Hulio-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint is szed.
- Ezenkívül nem melanómás bőrrák kialakulását észlelték az adalimumabot kapó betegeknél. Értesítse gyermeke kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy után új károsodott bőrterületek jelennek meg, vagy a meglévő anyajegyek vagy sérült területek kinézete megváltozik.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegséggel (amelyet krónikus obstruktív tüdőbetegségnek, COPD-nek neveznek) élő, más TNF α -gátlóval kezelt betegeknél nem limfóma természetű rákos megbetegedés kialakulását jelentették. Ha gyermeke COPD-s vagy erős dohányos, beszélje meg gyermeke kezelőorvosával, hogy a TNF α -gátlóval végzett kezelés megfelelő-e gyermeke számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben az adalimumab-kezelés lupusszerű szindrómát eredményezhet. Forduljon orvosához, ha olyan tünetek jelentkeznek, mint a tartós, megmagyarázhatatlan bőrkíütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Egyéb gyógyszerek és a Hulio

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Gyermeke nem kaphat Hulio-t anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszerekkel együtt. A Hulio és az anakinra vagy az abatacept egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb lehetséges gyógyszerkölcsonhatások miatt. Ha kérdése van, kérdezze gyermeke kezelőorvosát.

A Hulio együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító gyógyszerekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-ket).

Terhesség és szoptatás

- Gyermeke számára javasolt a terhesség megelőzése és megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a Hulio-val történő kezelés során és a Hulio-val történt utolsó kezelést követően még legalább 5 hónapig.
- Amennyiben gyermeke terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Hulio csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha 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 részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Hulio alkalmazható.
- Ha gyermeke a terhessége alatt Hulio-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja gyermeke kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Hulio-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Hulio csak csekély mértékben befolyásolhatja gyermeke esetében a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Hulio alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

A Hulio nátriumot és szorbitot tartalmaz

A Hulio 38,2 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként. A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktóztoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg gyermekénél, amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen gyermeke kezelőorvosával, mielőtt gyermekénél alkalmaznák ezt a gyógyszert.

Továbbá, a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Hulio-t?

A gyógyszert mindig a gyermeke kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa más hatáserősségű Hulio-t is felírhat, ha gyermekének más adagra van szüksége.

Ismeretlen eredetű sokízületi gyulladásban szenvedő gyermekek és serdülők:

2–18 éves kor közötti, legalább 10 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio ajánlott adagja kéthetente 20 mg.

2–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio ajánlott adagja kéthetente 40 mg.

Entezitisszel társult artritiszes gyermekek és serdülők

6–18 éves kor közötti, legalább 15 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio ajánlott adagja kéthetente 20 mg.

6–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio ajánlott adagja kéthetente 40 mg.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

6–18 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A szokványos adagolási rend kezdetben 40 mg, majd két héttel később 20 mg. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermeke kezelőorvosa 80 mg-os kezdőadagot (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg-os adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg. Ha ez az adag nem hat megfelelően, gyermeke kezelőorvosa hetente 20 mg-ra emelheti az adagot.

6–18 éves kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A szokványos adagolási rend kezdetben 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg. 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.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Ha ez az adag nem hat megfelelően, gyermeke kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Plakkos pszoriázisos gyermekek és serdülők

4–18 éves kor közötti, legalább 15 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio javasolt adagolása egy kezdeti 20 mg-os adag, amit egy héttel később 20 mg követ, ezután a szokásos adag 20 mg kéthetente.

4–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio javasolt adagolása egy kezdeti 40 mg-os adag, amit egy héttel később 40 mg követ, ezután a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Hidradenitisz szuppuratívás serdülők (12–18 éves életkor, legalább 30 kg-os testtömeg)

A Hulio javasolt adagolása: egy kezdeti 80 mg-os adag (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), amelyet egy héttel később kezdődően kéthetente 40 mg követ. Ha ez az adag nem hat megfelelően, gyermeke kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Javasolt, hogy gyermeke minden nap használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken a Hulio-val végzett kezelés során.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek és serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Hulio 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

A Hulio 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 uveitiszes gyermekek és serdülők

2–18 éves kor közötti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio szokásos adagja kéthetente 20 mg, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 40 mg-os kezdőadagot is felírhat, amelyet egy héttel a szokásos, javasolt adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio szokásos adagja kéthetente 40 mg, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 80 mg kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Azok a betegek, akiknek teljes, 40 mg-os Hulio adagot írtak fel, 40 mg-os előretöltött injekciós tollat és 40 mg-os előretöltött injekciós fecskendőt is vásárolhatnak a gyógyszertárban.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Hulio-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Hulio befecskendezésének menetéről részletes útmutatást talál a Használati útmutatóban.

Ha az előírtnál több Hulio-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban adott be Hulio-t gyermekének, hívja gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és tájékoztassa, hogy gyermeke a szükségesnél több gyógyszert kapott. Mindig őrizze meg a külső kartondobozt, még abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Hulio-t

Ha elfelejtette beadni gyermekének az injekciót, adja be a következő Hulio 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 a Hulio alkalmazását

A döntést, hogy gyermeke abbahagyja a Hulio alkalmazását, meg kell beszélnie 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. Azonban néhány esetben azonnali orvosi kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat.

A mellékhatások az utolsó Hulio injekció beadása után akár 4 hónappal vagy még később is jelentkezhetnek.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha gyermekénél az allergiás reakció vagy a szívelégtelenség alábbi tünetei jelentkeznek:

- súlyos kiütés, csalánkiütés;
- duzzanat az arcon, kézfejen vagy lábfejen;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- légszomj fizikai aktivitással vagy lefekvéssel vagy a lábfej duzzanatával
- sápadt arc, szédülés, nem múló láz, véraláfutás vagy könnyen kialakuló vérzés.

Közölje orvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló panaszok és tünetek, például láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés, gyengeség vagy kimerültség érzése vagy köhögés;
- idegrendszeri problémák tünetei, például bizsergés, zsibbadás, kettőslátás, illetve a karok vagy lábak gyengesége;
- bőrrák tünetei, például duzzanat vagy nyílt fekély, amely nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket az adalimumab alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén, (beleértve fájdalom, duzzanat, vörösség vagy viszketés);
- légúti fertőzések (beleértve megfázás, orrfolyás, melléküreg-gyulladás, torokgyulladás, tüdőgyulladás);
- kóros vérvizsgálati eredmények;
- fejfájás;
- hasfájás;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés
- csont- és izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et 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;
- enyhe allergiás reakciók (beleértve szezonális allergia);
- 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);
- látászavar;
- a szem/szemhéj gyulladása vagy duzzanata;
- vertigó (olyan érzés, mintha forogna a szoba);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;

- bőr kipirulása;
- hematóma (vér összegyűlése a vérereken kívül);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- gyomor-bélrendszeri vérzés;
- emésztési zavar, puffadás, gyomorégés;
- savasság/savas reflux;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- véraláfutás;
- viszkető bőrkiütés;
- bőrvizketés, bőrgyulladás (beleértve az ekcémát is);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pszoriázis (kipirosodott, hámló bőr);
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- ödéma (duzzanat);
- láz;
- vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés és véraláfutás kockázatát;
- lassú sebgyógyulás.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- opportunisták fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképeség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- melanóma;
- limfóma (rák, amely a nyirokrendszert támadja meg);
- immunrendszeri betegségek, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkezik);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- tremor (remegés);
- neuropátia (idegkárosodás);
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- folyadékgyülem a tüdő körül;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- nyelészavar;
- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír lerakódása a májban);
- éjszakai izzadás;
- hegeképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőrt, a szívet, a tüdőt, az ízületeket és más szervrendszerek gyulladását);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívroham (szívroham);
- tüdőfibrózis (tüdőhegyesedés);
- bélperforáció (bél átlukadása);
- hepatitis (májgyulladás);
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés);
- arcödéma (arcduzzanat), amelyet allergiás reakció kísér;
- gyulladásos bőrkiütés;
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vörös-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák);
- 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;
- izomgyengeséghez társult bőrkiütés súlyosbodása;
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban 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 a Hulio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a dobozban tárolandó.

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 a Hulio?

- A készítmény hatóanyaga az adalimumab.
- Egyéb összetevők: nátrium-glutamát, szorbit, metionin, poliszorbát 80, sósav és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont – „A Hulio nátriumot és szorbitot tartalmaz”).

Milyen a Hulio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Hulio 40 mg oldatos injekció (injekció) injekciós üvegben, 40 mg adalimumabot tartalmazó, 0,8 ml mennyiségű, steril, áttetsző vagy kissé opálos, színtelen vagy halvány barnássárga oldat formájában kerül forgalomba.

A Hulio injekciós üveg egy gumidugóval ellátott üveg. A Hulio 1 vagy 2 db dobozt tartalmazó csomagokban kerül forgalomba. Minden egyes doboz 1 db injekciós üveget, 1 db steril injekciós fecskendőt, 1 db steril tűt, 1 db steril injekciós üveg adaptert és 2 db alkoholos törlőt tartalmaz.

A Hulio előretöltött injekciós fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>.

Egyéb információforrások

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

Használati útmutató

Olvassa el figyelmesen ezeket az utasításokat, és kövesse lépésről lépésre őket. Gyermekke kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szakember meg fogja mutatni Önnek, hogyan készítse elő az injekciót, és adja be azt gyermekének. Tájékoztatni fogják a felírt mennyiségről (térfogatról) is.

Ne kíséreljen meg injekciót beadni gyermekének mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy érti annak módját. Megfelelő gyakorlás után az öninjekciózás elsajátítható, vagy az injekciót beadhatja egy másik személy, például egy családtag vagy gondozó.

Minden egyes injekciós üveg egy 40 mg-os adalimumab adagot tartalmaz.

Ne keverjen semmilyen más gyógyszert a Hulio oldatot tartalmazó injekciós fecskendőbe vagy injekciós üvegbe.

Készítsen bejegyzéseket egy naptárba vagy naplóba, hogy ne felejtse el, melyik nap(ok)on kell beadni a Hulio-t.

Mielőtt hozzáfogna

Győződjön meg arról, hogy tudja a felírt mennyiséget. Ha ezt nem tudja, ÁLLJON MEG, és kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát.

Keressen egy nyugodt, jól megvilágított helyet, ahol van egy tiszta és sík munkafelület, és gyűjtse össze oda az injekció beadásához szükséges összes eszközt.

A szükséges eszközök:

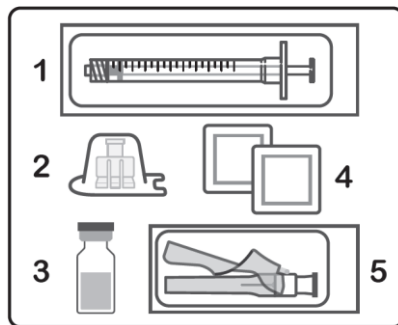
- 1 doboz gyermekeknek való Hulio injekciós üveg;
- 1 db éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartály (a Hulio csomag nem tartalmazza);
- 1 db gézlap vagy vattacsomó (a Hulio csomag nem tartalmazza).

Ha nem rendelkezik az összes szükséges eszközzel, forduljon a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

A Hulio injekció előkészítése

Minden egyes Hulio injekciós üveges egységcsomag az alábbiakat tartalmazza:

- 1 db injekciós fecskendő (1);
- 1 db injekciós üveg adapter (2);
- 1 injekciós üveg Hulio oldat (3);
- 2 db alkoholos törlő (4);
- 1 db tű (5).



A Hulio-t tartalmazó csomagolásokat hűtőszekrényben (2°C és 8°C között) kell tárolni a felhasználásig.

- A tervezett felhasználás előtt legalább 30 perccel vegye ki az injekciós üveget tartalmazó egységcsomagot a hűtőszekrényből, hogy az szoba-hőmérsékletűre melegedhessen. Ha egy

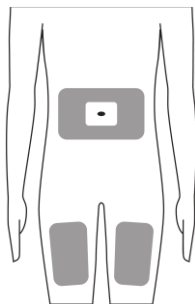
második doboz is van a Hulio csomagban egy későbbi injekcióhoz, azt azonnal helyezze vissza a hűtőszekrénybe.

- NE HASZNÁLJON hőforrásokat, például mikrohullámú sütőt vagy meleg vizet az injekciós üveg felmelegítéséhez.
- NE HELYEZZE VISSZA az injekciós üveget a hűtőszekrénybe, ha már szobahőmérsékletűre melegedett.
- Ellenőrizze az injekciós üvegen levő lejárat dátumot.
 - NE HASZNÁLJA FEL az injekciós üveget, ha lejárt a szavatossága.
- Ellenőrizze az injekciós üvegben levő oldatot, hogy áttetsző és színtelen-e, illetve vannak-e benne részecskék.
 - NE HASZNÁLJA FEL az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy részecskék vannak benne.

Az injekció beadásának lépései

A Hulio minden egyes beadásakor kövesse figyelmesen az alábbi lépéseket:

1. lépés – Válassza ki és készítse elő az injekció beadási helyét



Has vagy combok

A Hulio-t bőr alá kell befecskendezni. A combba vagy a hasfalba kell beadni.

Minden egyes alkalommal cserélje és változtassa a beadás helyét. Az új hely legyen legalább 3 cm távolságban az előző beadási helytől.

Ha a hasfalba adja be az injekciót, olyan helyet válasszon, ami legalább 5 cm távolságra van a köldöktől.

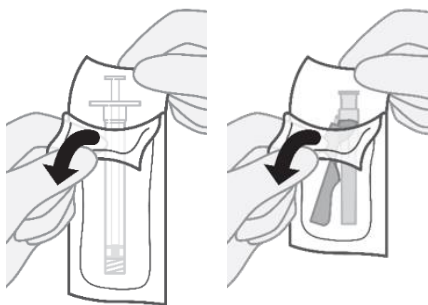
- NE ADJON BE injekciót bepirosodott, megkeményedett, véraláfutásos vagy fájdalmas bőrterületre.
- NE ADJON BE injekciót hegekbe vagy striákba (terhességi csíkokba).
- Ha gyermekének pszoriázisa van, NE ADJON BE injekciót kiemelkedett, megvastagodott, bepirosodott vagy hámló bőrterületekbe vagy elváltozásokba.
- NE ADJON BE injekciót ruhán keresztül. Hajtsa fel az injekció beadási helyét fedő ruházatot.

2. lépés – Mosson kezét

Szappanos vízzel alaposan mosson kezét.

A Hulio adag előkészítése a beadáshoz

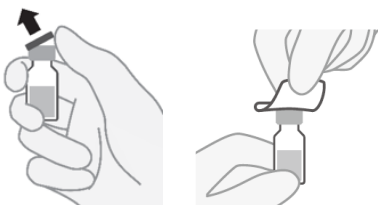
3. lépés – Részlegesen nyissa fel a fecskendő és a tű csomagolását



A fehér dugattyú rúdhoz legközelebbi végénél kezdve részben tépje fel az injekciós fecskendő csomagolását. Csak annyira húzza le az átlátszó műanyagot, hogy hozzáférhető legyen a fehér dugattyú rúd, de NE VEGYE KI az injekciós fecskendőt a csomagolásból.

A sárga fecskendőcsatlakozóhoz legközelebbi végénél kezdve részben tépje fel a tű csomagolását. Csak annyira húzza le az átlátszó műanyagot, hogy hozzáférhető legyen a sárga csatlakozó, de NE VEGYE KI a tűt a csomagolásból.

4. lépés – Távolítsa el az injekciós üveg kupakját, és törölje le a dugót

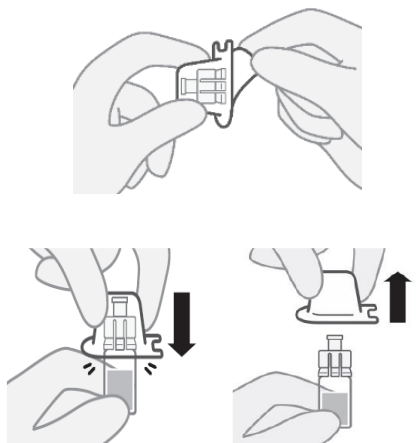


Pattintsa le az injekciós üveg fehér műanyag kupakját úgy, hogy szabaddá váljon az injekciós üveg dugója.

Az egyik alkoholos törlővel törölje le a dugót, és tegye az injekciós üveget sík felületre.

- NE érintse meg az injekciós üveg dugóját, miután letörölte azt az alkoholos kendővel.

5. lépés – Helyezze fel az injekciós üveg adaptert az injekciós üvegre

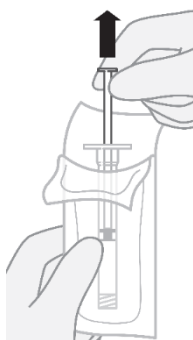


Húzza le az injekciós üveg adapter csomagolásának borítását, de NE VEGYE KI az adaptert a csomagolásból.

Amíg az injekciós üveg adapter még az átlátszó csomagolásban van, rögzítse azt az injekciós üveg dugójához úgy, hogy rányomja az adaptert az üvegre, amíg az a helyére nem pattan.

Amikor megbizonyosodott arról, hogy az adapter rögzült az injekciós üveghez, emelje le róla a csomagolást. Óvatosan helyezze az adapterrel ellátott injekciós üveget a sík munkafelületre. Vigyázzon arra, hogy ne boruljon fel.

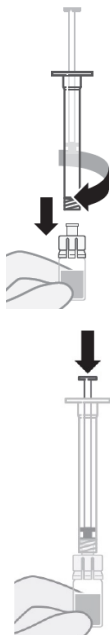
6. lépés – Húzza ki a dugattyú rudat az adag + 0,1 ml állásig



Fogja meg az injekciós fecskendő csomagolását, és LASSAN húzza ki a fehér dugattyú rudat a felírt adagnál 0,1 ml-rel nagyobb jelzésig (például, ha a felírt adag 0,5 ml, húzza ki a dugattyú rudat a 0,6 ml-es jelzésig). NE HÚZZA KI teljesen a fehér dugattyú rudat a fecskendőből!

- Ha a fehér dugattyú rudat kihúzta az injekciós fecskendőből, dobja ki az injekciós fecskendőt, és egy újabb injekciós fecskendő beszerzése céljából lépjen kapcsolatba azzal a személlyel, akitől a Hulio-t beszerezte. NE próbálja visszahelyezni a fehér dugattyú rudat a fecskendőbe!

7. lépés – Csatlakoztassa az injekciós fecskendőt az injekciós üveg adapterhez, és tolja be a dugattyú rudat



Fogja meg az injekciós fecskendőt a beosztással ellátott részén, és vegye ki a csomagolásból.

- NE a fehér dugattyú rúdnál fogja meg az injekciós fecskendőt.

Illessze az injekciós fecskendő végét az injekciós üveg adapterbe, és szoros rögzülésig forgassa az óramutató járásával megegyező irányba.

- NE szorítsa rá túl erősen!

Teljesen nyomja le a dugattyú rudat. Ez a lépés fontos ahhoz, hogy ki lehessen mérni a megfelelő adagot.

8. lépés – Húzza ki a dugattyú rudat az adag + 0,1 ml mennyiség felszívásához



Tartsa lenyomva a dugattyú rudat, és fordítsa fejjel lefelé az egymáshoz rögzített injekciós fecskendőt és injekciós üveget.

LASSAN húzza ki a dugattyú rudat a Hulio oldat injekciós fecskendőbe történő felszívásához. Húzza ki a dugattyú rudat a felírt adagnál 0,1 ml-rel nagyobb jelzésig (például, ha a felírt adag 0,5 ml, húzza ki a dugattyú rudat a 0,6 ml-es jelzésig).

A rendelt adag térfogatát egy későbbi lépésben fogja beállítani.

Ha levegőbuborékok vannak a fecskendőben, nyomja vissza a dugattyú rudat, és ezzel juttassa vissza az oldatot az injekciós üvegbe.

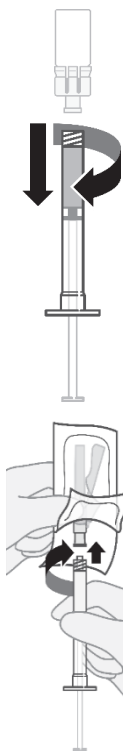
Ismételje meg ezt a lépést az oldat injekciós fecskendőbe történő felszívásához; LASSAN húzza ki a dugattyú rudat.

Ha az oldatban ismét levegőbuborékokat lát, legfeljebb 3 alkalommal megismételheti ezt a lépést.



- NE a dugattyú rúdnál fogja meg az injekciós fecskendőt.
- NE RÁZZOGASSA a fecskendőt!
- Ha a fehér dugattyú rudat kihúzta az injekciós fecskendőből, dobja ki az injekciós fecskendőt, és egy újabb injekciós fecskendő beszerzése céljából lépjen kapcsolatba azzal a személlyel, akitől a Hulio-t beszerezte. NE próbálja visszahelyezni a fehér dugattyú rudat a fecskendőbe!

9. lépés – Válassza le az injekciós fecskendőt az injekciós üveg adatterről, és csatlakoztassa a tűt



Csavarja le az injekciós üveg adaptert az injekciós fecskendőről.

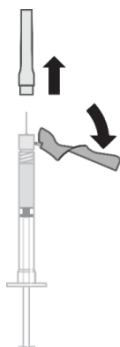
- NE ÉRJEN hozzá az injekciós fecskendő csúcsához.
- NE a fehér dugattyú rúdnál fogja meg az injekciós fecskendőt.

Csatlakoztassa a tűt az injekciós fecskendőre úgy, hogy beilleszti a fecskendő csúcsát a tű sárga fecskendőcsatlakozójába. Szoros rögzülésig forgassa az injekciós fecskendőt.

- Miután szorosan rögzítette a tűt az injekciós fecskendőre, távolítsa el a tű átlátszó csomagolását.

Az adag kimérése

10. lépés – Hajtsa le a rózsaszín tűvédőt, és távolítsa el a tűvédő kupakot



Fogja meg az injekciós fecskendőt úgy, hogy a tű felfelé nézzen. Hajtsa le a rózsaszín tűvédőt, és egyenesen felfelé húzva távolítsa el a tűvédő kupakot. NE CSAVARJA a tűvédő kupakot.

- NE érintse meg a tűt!
- NE TEGYE VISSZA a tűvédő kupakot a tűre, miután már eltávolította.

11. lépés – Ellenőrizze és állítsa be a felírt adagot

Tartsa a fecskendőt szemmagasságban úgy, hogy a tű felfelé nézzen, annak érdekében, hogy egyértelműen láthassa benne lévő oldat mennyiségét.

Ellenőrizze újra, pontosan mekkora mennyiséget írt fel az orvos.

Nyomja be óvatosan a dugattyú rudat addig, amíg az injekciós fecskendőben a felírt mennyiség marad. A többlet oldat kifolyhat a tűből, amikor benyomja a dugattyú rudat. Vigyázzon, ne fröccsenjen a szemébe az oldat.

Óvatosan helyezze az injekciós fecskendőt tiszta, sík felületre.

- NE TÖRÖLJE LE a tűt vagy az injekciós fecskendőt.

A Hulio befecskendezése

12. lépés – Készítse elő az injekció beadási helyét

Törölje le az injekció beadására kiválasztott bőrterületet egy új alkoholos törlővel.

- Várjon, amíg a bőr magától megszárad. Ne fújjon rá a szárítás érdekében.
- **NE ÉRINTSE MEG** többé ezt a területet az injekció beadása előtt.

13. lépés – Szorítsa össze az injekció beadási helyét

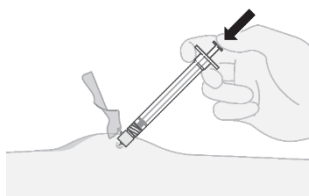


Óvatosan szorítsa össze a letisztított bőrfelületet, és tartsa erősen.



Az injekció beadási hellyel 45°-os szöget bezárva egy gyors, rövid mozdulattal szűrja be teljesen a tűt a bőrbe.

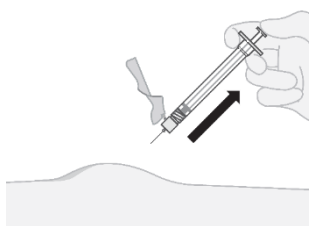
14. lépés – Tolja be a dugattyú rudat az oldat befecskendezéséhez



Engedje el az összeszorított bőrt.

Tolja be a fehér dugattyú rudat a Hulio oldat befecskendezése céljából, amíg a fecskendő ki nem ürül.

15. lépés – Az injekció beadásának végén távolítsa el a fecskendőt és hajtsa fel a tűvédőt



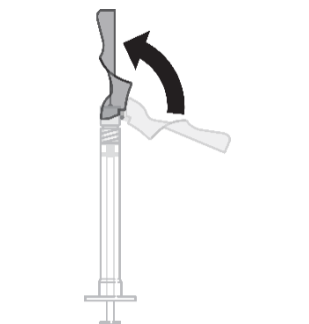
Ha az injekciós fecskendő kiürült, távolítsa el a fecskendőt és a tűt a bőrből.

Ha az injekció beadása után enyhe vérzés lép fel a beadás helyén, néhány másodpercig gyengéden nyomjon egy gézlapot vagy vattapamacsot a bőrre.

- **NE DÖRZSÖLJE** az injekció beadási helyét.

Óvatosan hajtsa fel a rózsaszín tűvédőt a tűre, és pattintsa a helyére. Tegye a lefedett tűs injekciós fecskendőt a munkafelületre.

- **NE** helyezze vissza a tűre az átlátszó tűvédő kupakot!



Az alkalmazott eszközök eldobása

16. lépés – Dobja ki a fecskendő és a tűt

Minden injekciós üveg, fecskendő, injekciós üveg adapter és tű egyszer használatos. Ezeket TILOS ismételt felhasználni.

Felhasználás után tegye a használt injekciós fecskendőt, tűt, üveget és injekciós üveg adaptert az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályba.

- NE DOBJA KI az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt a háztartási hulladékba.
- NE DOBJA KI az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt az újrahasznosítható hulladékba.
- Az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartály gyermekektől elzárva tartandó.
- Az összes többi felhasznált eszközt és az üres csomagolást dobja ki a hagyományos háztartási hulladékba.



Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós 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.
- Kezelő orvosától egy betegemlékeztető kártyát is fog kapni olyan fontos biztonsági információkkal, amelyeket tudnia kell, mielőtt Hulio-t adnak és a Hulio-val történő kezelés alatt. Mindig tartsa magánál ezt a betegemlékeztető kártyát, beleértve a Hulio utolsó adagjának beadását követő 4 hónapos időszakot is.
- 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 erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4 pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Hulio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hulio alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Hulio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hulio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

1. Milyen típusú gyógyszer a Hulio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Hulio az adalimumab nevű hatóanyagot tartalmazza, és egy olyan gyógyszer, ami a szervezet immunrendszerére (védekezőrendszerére) hat.

A Hulio az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- reumatoid arthritisz (reumás ízületi gyulladás);
- poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás);
- entezitisszel társult arthritisz (az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás);
- spondilitisz ankilopoetika (Bechterew-kór);
- spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritisz (gerincízületi gyulladás);
- arthritisz pszoriatika (pikkelysömörhöz társuló ízületi gyulladás);
- pszoriázis (pikkelysömör);
- hidradenitisz szuppuratíva (inverz akne);
- Crohn-betegség;
- kolitisz ulceróza (fekélyes vastagbélgyulladás);
- nem fertőzőes eredetű uveitisz felnőtteknél és gyermekeknél.

A Hulio hatóanyaga, az adalimumab egy monoklonális antitest. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, amelyek egy adott célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrozis faktor (TNF α) nevű fehérje, amely az immunrendszer (védekező rendszer) része és a fent felsorolt gyulladásos betegségek esetén megnövekedett

mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Hulio csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Rheumatoid arthritis

A reumatoid arthritis az ízületek gyulladásos betegsége.

A Hulio alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritis kezelésére. Ha Önnek közepesen súlyos – súlyos aktív reumatoid arthritis van, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, például metotrexáttal javasolt kezelni azt. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Hulio-t kap majd a reumatoid arthritis kezelésére.

A Hulio-t előzetes metotrexát kezelés nélkül is alkalmazni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritis esetén.

A Hulio lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc- és csontkárosodást, és javíthatja a fizikai funkciót.

A Hulio-t általában metotrexáttal együtt alkalmazzák. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Hulio önmagában is alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és entezitisszel társult arthritis

A poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás) és az entezitisszel társult arthritis (inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás) olyan gyulladásos betegség, amely az ízületeket érinti, és rendszerint gyermekkorban jelenik meg először.

A Hulio alkalmazható 2–18 éves korban a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis, illetve 6–18 éves korban az entezitisszel társult arthritis kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és az entezitisszel társult arthritis kezelésére Hulio-t fog kapni.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritis (gerincízületi gyulladás) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

A Hulio alkalmazható felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritis kezelésére. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően Önnél, úgy a betegsége okozta panaszok és tünetek enyhítésére Hulio-t fog kapni.

Arthritis psoriatica

Az arthritis pszoriatica az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pszoriázissal társul.

A Hulio alkalmazható a felnőttkori arthritis pszoriatica kezelésére. A Hulio lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc- és csontkárosodást, és javíthatja a fizikai funkciót.

Pikkelysömör (pszoriázis) felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, ami 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.

A Hulio alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori plakkos pszoriázis kezelésére. A Hulio súlyos plakkos pszoriázisos, 4–18 év közötti gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazható, akiknél a bőrön alkalmazott gyógyszerek, valamint az UV-fénnyel végzett kezelés nem használt vagy azok nem alkalmazhatók.

Hidradenitisz szuppuratíva felnőtteknél és serdülőknél

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy hosszan 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.

A Hulio hidradenitisz szuppuratívás felnőttek és 12 év feletti serdülők kezelésére alkalmazható. A Hulio csökkenti a csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Önnek először más gyógyszereket adhatnak. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Hulio-t kap majd.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség a belek gyulladásos betegsége.

A Hulio alkalmazható Crohn-betegséggel élő felnőttek és 6–18 éves korú gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Hulio-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Colitis ulcerosa felnőtteknél és gyermekeknél

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Hulio alkalmazható a felnőttkori és 6–18 éves gyermekeknél előforduló gyermekkori kolitisz ulceróza kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően Önnél, úgy a betegsége okozta panaszok és tünetek enyhítésére Hulio-t fog kapni.

Nem fertőzőes eredetű uveitisz felnőtteknél és gyermekeknél

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely 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. A Hulio ezt a gyulladást csökkenti.

A Hulio az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

- Felnőtteknél, a szemfeneket érintő, nem fertőzőes eredetű uveitisz kezelésére;
- 2–18 éves gyermekeknél és serdülőknél, a szem elülső részét érintő, krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitisz kezelésére.

2. Tudnivalók a Hulio alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Hulio-t:

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Önnek súlyos fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha Önnek súlyos szívbetegsége van vagy volt (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Hulio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció

Ha allergiás reakciót tapasztal olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, sípoló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza tovább a Hulio-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha Önnek fertőzése van, beleértve a hosszan tartó vagy a test egy részén fellépő fertőzést is (pl. lábszárfekély), a Hulio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- A Hulio-kezelés során Ön könnyebben kaphat el fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha az Ön légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek, és közéjük tartozhat a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők, baktériumok vagy egyéb szokatlan mikroorganizmusok okozta fertőzések és a szepszis (vérmérgezés). Ritka esetekben ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa javasolhatja a Hulio alkalmazásának ideiglenes abbahagyását.

Tuberkulózis (TBC)

- Az adalimumabbal kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Hulio-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja Önnél a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin tesztre) kerül sor. Az Ön betegemlékeztető kártyáján vezetni kell ezen vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett, vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy Önnél tuberkulózis elleni megelőző terápiát alkalmaztak. Ha a tuberkulózis tünetei (hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje orvosával.

Utazás/kiújuló fertőzés

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis gyakran előfordulnak.
- Közölje kezelőorvosával visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb állapotát, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitisz B vírus

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV) hordozó, ha aktív HBV fertőzése van, vagy feltételezi, hogy HBV fertőzés veszélye fenyegetheti. Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. Az adalimumab hatására újra aktiválódhat a HBV fertőzés a vírust hordozó emberekben. Egyes ritka esetekben – különösen ha Ön más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 év feletti életkor

- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Hulio-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Hulio-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Műtét vagy fogászati beavatkozás

- Ha műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Hulio-kezelésben részesül. Kezelőorvosa javasolhatja a Hulio alkalmazásának ideiglenes abbahagyását.

Demielinizációs betegség

- Ha Önnek demielinizációs betegsége (az idegeket borító szigetelőréteget érintő betegsége) van, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél (mint amilyen a szklerózis multiplex), a kezelőorvosa dönti el, hogy a Hulio-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos védőoltások élő, de legyengített baktériumokat vagy vírusokat tartalmaznak, amelyek betegséget okozhatnak, és nem szabad ilyeneket beadatni a Hulio-kezelés alatt, mert fertőzést okozhatnak.
- A védőoltások beadatása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Javasolt, hogy ha lehetséges, a gyermekek kapják meg az életkor szerinti kötelező védőoltásokat még a Hulio-kezelés megkezdése előtt.
- Ha a terhessége alatt Hulio-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően legfeljebb öt hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja a kisbaba kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi szakembereknek, hogy Ön a terhessége alatt Hulio-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy a kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Hulio-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 közölje orvosával.

Láz, véraláfutások, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegeknél a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, amelyek segítenék a szervezetet a fertőzések elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha Önnek csillapíthatatlan láza van, könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, illetve sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.

Rosszindulatú daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF α -gátló gyógyszert szedő gyermekeknél és felnőtteknél bizonyos daganatfajta alakul ki. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritisszel élő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszer érintő rák) és leukémia (a vérsejteket és a csontvelőt érintő rosszindulatú daganatos betegség) alakul ki. Amennyiben Ön Hulio-t kap, fokozódhat Önnél a limfóma, leukémia vagy egyéb rákbetegségek kialakulásának kockázata. Ritkán a limfóma egy speciális és súlyos típusát észlelték az adalimumabot kapó betegeknél. Ezen betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprin vagy merkaptopurin nevű gyógyszerrel is kezeltek. Közölje kezelőorvosával, ha Ön a Hulio-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint is szed.
- Ezenkívül nem melanómás bőrrák kialakulását észlelték az adalimumabot kapó betegeknél. Értesítse kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy után új károsodott bőrterületek jelennek meg, vagy a meglévő anyajegyek vagy sérült területek kinézete megváltozik.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegséggel (amelyet krónikus obstruktív tüdőbetegségnek, COPD-nek neveznek) élő, más TNF α -gátlóval kezelt betegeknél nem limfóma természetű rákos megbetegedés kialakulását jelentették. Ha Ön COPD-s vagy erős dohányos, beszélje meg kezelőorvosával, hogy a TNF α -gátlóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben az adalimumab-kezelés lupuszzerű szindrómát eredményezhet. Forduljon orvosához, ha olyan tünetek jelentkeznek, mint a tartós, megmagyarázhatatlan bőrkíütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Ne adjon Hulio-t 2 éves kor alatti, poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritises vagy krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitiszes gyermekeknek.
- Ne adjon Hulio-t 6 éves kor alatti, entezitisszel társult artritises vagy Crohn-betegséggel élő gyermekeknek.
- Ne adjon Hulio-t 4 éves kor alatti, plakkos pszoriázisos gyermekeknek.
- Ne adjon Hulio-t 12 éves kor alatti, hidradenitisz szuppuratív gyermekeknek.
- Ne használja az előretöltött 40 mg-os injekciós fecskendőt, ha a javallott adag nem 40 mg.

Egyéb gyógyszerek és a Hulio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ön nem kaphat Hulio-t anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszerekkel együtt. A Hulio és az anakinra vagy az abatacept egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb lehetséges gyógyszerkölsönhatások miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg orvosát.

A Hulio együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító gyógyszerekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-ket).

Terhesség és szoptatás

- Javasolt a terhesség megelőzése és megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a Hulio-val történő kezelés során és a Hulio-val történt utolsó kezelést követően legalább még 5 hónapig.
- Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- A Hulio csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha 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 részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Hulio alkalmazható.
- Ha terhessége alatt Hulio-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Hulio-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Hulio csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Hulio alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

A Hulio nátriumot és szorbitot tartalmaz

A Hulio 38,2 mg szorbitot tartalmaz előretöltött injekciós fecskendőnként. A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön (vagy gyermeke) bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél (vagy gyermekénél), amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön (vagy gyermeke) bevenné vagy Önnél (vagy gyermekénél) alkalmaznák ezt a gyógyszert.

Továbbá, a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előretöltött injekciós fecskendőnként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Hulio-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 Hulio-t is felírhat, ha Önnek más adagra van szüksége.

Reumatoid arthritisben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) és pszoriázisos arthritisben szenvedő felnőttek

Az ilyen betegségekkel élő felnőttek esetében a szokásos adag 40 mg adalimumab egyetlen adagban, kéthetente alkalmazva.

Reumatoid arthritis esetén a Hulio alkalmazása során folytatni kell a metotrexát kezelést. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Hulio önmagában is alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid arthritisze van és a Hulio alkalmazása során nem kap metotrexát kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Ismeretlen eredetű sokízületi gyulladásban szenvedő gyermekek és serdülők:

2–18 éves kor közötti, legalább 10 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:
A Hulio ajánlott adagja kéthetente 20 mg.

2–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:
A Hulio ajánlott adagja kéthetente 40 mg.

Entezitisszel társult arthritisz gyermekek és serdülők

6–18 éves kor közötti, legalább 15 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio ajánlott adagja kéthetente 20 mg.

6–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio ajánlott adagja kéthetente 40 mg.

Pikkelysömörben szenvedő felnőttek

A pszoriázisos felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet kéthetente 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve. A Hulio injekció alkalmazását a kezelőorvos által meghatározott ideig kell folytatni. Ha ez az adag nem hat megfelelően, kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Plakkos pszoriázisos gyermekek és serdülők

4–18 éves kor közötti, legalább 15 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio javasolt adagolása egy kezdeti 20 mg-os adag, amit egy héttel később 20 mg követ, ezután a szokásos adag 20 mg kéthetente.

4–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio javasolt adagolása egy kezdeti 40 mg-os adag, amit egy héttel később 40 mg követ, ezután a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

A Hulio javasolt adagolása hidradenitisz szuppuratívás felnőttek kezelésére egy 160 mg-os kezdeti adag (négy 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), amelyet két héttel később 80 mg követ (két darab 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg dózissal folytassa a kezelőorvos utasításának megfelelően.

Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Hidradenitisz szuppuratívás serdülők, 12–18 éves életkor, legalább 30 kg-os testtömeg

A Hulio javasolt adagolása: egy kezdeti 80 mg-os adag (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), amelyet egy héttel később kezdődően kéthetente 40 mg követ. Ha ez az adag nem hat megfelelően, gyermeke kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Javasolt, hogy gyermeke naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegség esetén a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később kezdődően 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 két héttel később 80 mg-ot adnak Önnek (két 40 mg-os injekció egy napon); a továbbiakban 40 mg Hulio-t kap minden második héten. Ha ez az adag nem hat megfelelően, kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegséggel élő gyermekek vagy serdülők

6–18 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek vagy serdülők:

A szokványos adagolási rend kezdetben 40 mg, majd két héttel később 20 mg. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermeke kezelőorvosa 80 mg-os kezdőadagot (egy nap két 40 mg-os injekció formájában), majd két héttel később 40 mg-os adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg. Ha ez az adag nem hat megfelelően, kezelőorvosa hetente 20 mg-ra emelheti az adagot.

6–18 éves kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű gyermekek vagy serdülők:

A szokványos adag 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 gyermeke 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.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Ha ez az adag nem hat megfelelően, kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagolást.

A 40 mg-nál kisebb adagot alkalmazó betegek a Hulio 20 mg-os oldatos injekció előretöltött injekciós fecskendőt vagy a 40 mg-os injekciós üveges kiszerelését használják.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulceróza esetén a Hulio szokásos adagolása egy kezdeti 160 mg-os adag (egy nap alatt négy 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekció), 80 mg két héttel később (két 40 mg-os injekció egy napon), majd ezt követően 40 mg kéthetente. Ha ez az adag nem hat megfelelően, kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek vagy serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Hulio 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

A Hulio 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.

Felnőttkori, a szemfeneket érintő, nem fertőzőes eredetű uveitisz

Nem fertőzőes eredetű uveitisz esetén felnőtteknél a szokásos adag először 80 mg (két injekció egy napon), majd egy héttel a kezdőadag után 40 mg kéthetente. A Hulio injekció alkalmazását a kezelőorvos által meghatározott ideig kell folytatni.

Nem fertőzőes eredetű uveitisz esetében kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adhatók a Hulio-val egyidejűleg. A Hulio önmagában is alkalmazható.

Krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitiszes gyermekek és serdülők

2–18 éves kor közötti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio szokásos adagja kéthetente 20 mg, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 40 mg-os kezdőadagot is felírhat, amelyet egy héttel a szokásos, javasolt adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio szokásos adagja kéthetente 40 mg, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 80 mg-os kezdőadagot is felírhat, amelyet egy héttel a szokásos, javasolt adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Azok a betegek, akiknek 40 mg-nál kisebb Hulio adagot írtak fel, a 20 mg-os oldatos injekció előretöltött injekciós fecskendőt vagy a 40 mg/0,8 ml-es, injekciós üvegben kiszerelt oldatos injekciót alkalmazzák (gyógyszertárban kapható).

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Hulio-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Hulio befecskendezésének menetéről részletes útmutatást talál a Használati útmutatóban.

Ha az előírtnál több Hulio-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban adott be Hulio-t magának, hívja kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és tájékoztassa, hogy a szükségesnél több gyógyszert adott be. Őrizze meg a külső csomagolást, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Hulio-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Hulio 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 a Hulio alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja a Hulio alkalmazását, meg kell beszélnie kezelőorvosával. A 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. Azonban néhány esetben azonnali orvosi kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat.

A mellékhatások az utolsó Hulo injekció beadása után akár 4 hónappal vagy még később is jelentkezhetnek.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az allergiás reakció vagy a szívelégtelenség alábbi tünetei jelentkeznek Önnél:

- súlyos kiütés, csalánkiütés;
- duzzanat az arcon, kézfejen vagy lábfejen;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- légszomj fizikai aktivitással vagy lefekvéssel vagy lábfej duzzanatával;
- sápadt arc, szédülés, nem múló láz, véraláfutás vagy könnyen kialakuló vérzés.

Közölje orvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló panaszok és tünetek, például láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés, gyengeség vagy kimerültség érzése vagy köhögés;
- idegrendszeri problémák tünetei, például bizsergés, zsibbadás, kettőslátás, illetve a karok vagy lábak gyengesége;
- bőrrák tünetei, például duzzanat vagy nyílt fekély, amely nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket az adalimumab alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén, (beleértve fájdalmat, duzzanatot, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladás, torokgyulladás, tüdőgyulladás);
- kóros vérvizsgálati eredmények;
- fejfájás;
- hasfájás;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés
- csont- és izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et 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;
- enyhe allergiás reakciók (beleértve szezonális allergia);
- 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);
- látászavar;
- a szem/szemhéj gyulladása vagy duzzanata;

- vertigó (olyan érzés, mintha forogna a szoba);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- bőr kipirulása;
- hematóma (vér összegyűlése a vérereken kívül);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- gyomor-bélrendszeri vérzés;
- emésztési zavar, puffadás, gyomorégés;
- savasság/savas reflux;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- véraláfutás;
- viszkető bőrküítés;
- bőrviszketés, bőrgyulladás (beleértve az ekcémát is);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pszoriázis (kipirosodott, hámló bőr);
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- ödéma (duzzanat);
- láz;
- vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés és véraláfutás kockázatát;
- lassú sebgyógyulás.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- oportunist fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképeség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- melanóma;
- limfóma (rák, amely a nyirokrendszert támadja meg);
- immunrendszeri betegségek, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- tremor (remegés);
- neuropátia (idegkárosodás);
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- folyadékgyülem a tüdő körül;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- nyelészavar;
- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír lerakódása a májban);
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőrt, a szív, a tüdőt, az ízületeket és más szervrendszerek gyulladását);

- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívroham (szívroham);
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bélperforáció (bél átlukadása);
- hepatitis (májgyulladás);
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés);
- arcödéma (arcduzzanat), amelyet allergiás reakció kísér;
- gyulladásos bőrkiütés;
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák);
- 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;
- izomgyengeséghez társult bőrkiütés súlyosbodása;
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban 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 a Hulio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címken/ dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy önmagában a Hulio előretöltött injekciós fecskendő szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), maximum 8 hétig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell.

Ha kivette a hűtőszekrényből, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt **8 héten belül fel kell használni, vagy ki kell dobni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először az injekciós fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt ki kell dobni.

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 a Hulio?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab.
- Egyéb összetevők: nátrium-glutamát, szorbit, metionin, poliszorbát 80, sósav és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont – „A Hulio nátriumot és szorbitot tartalmaz”).

Milyen a Hulio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Hulio 40 mg oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós fecskendőben, 40 mg adalimumabot tartalmazó, 0,8 ml mennyiségű, steril, áttetsző vagy kissé opálos, színtelen vagy halvány barnássárga oldat formájában kerül forgalomba.

A Hulio előretöltött injekciós fecskendő egy dugóval, valamint tűvédő kupakkalfelszerelt tűvel ellátott műanyag fecskendő. Minden egyes csomag 1, 2, 4 vagy 6 db előretöltött injekciós fecskendőt, valamint 2, 2, 4 vagy 6 db alkoholos törölt tartalmaz. Minden egyes csomag 1, 2, 4 vagy 6 db előretöltött injekciós fecskendőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Hulio gyermekeknél használatos injekciós üveg vagy előretöltött injekciós toll formájában is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>.

Egyéb információforrások

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

Használati útmutató

Olvassa el figyelmesen ezeket az utasításokat, és kövesse lépésről lépésre őket. Kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szakember először meg fogja mutatni, hogyan kell befecskendezést végezni a Hulio előretöltött injekciós fecskendővel. Ha nem ért valamit, kérdezze kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ne kezdjen bele az öninjekciózásba, míg teljesen meg nem győződött arról, hogy megértette az injekció előkészítésének és beadásának folyamatát. Megfelelő gyakorlás után az öninjekciózás elsajátítható, vagy az injekciót beadhatja egy másik személy, például családtag vagy gondozó.

Mindegyik előretöltött injekciós fecskendő kizárólag egyszer használatos, és egy 40 mg-os adalimumab adagot tartalmaz.

Ne keverje össze a Hulio oldatot semmilyen más gyógyszerrel.

Készítsen bejegyzéseket egy naptárba vagy naplóba, hogy ne felejtse el, a hét melyik napján/napjain kell beadni a Hulio-t.

Mielőtt hozzáfogna

Keressen egy nyugodt, jól megvilágított helyet, ahol van egy tiszta és sík munkafelület, és gyűjtse össze oda az injekció önmaga vagy más által történő beadásához szükséges összes eszközt.

A szükséges eszközök:

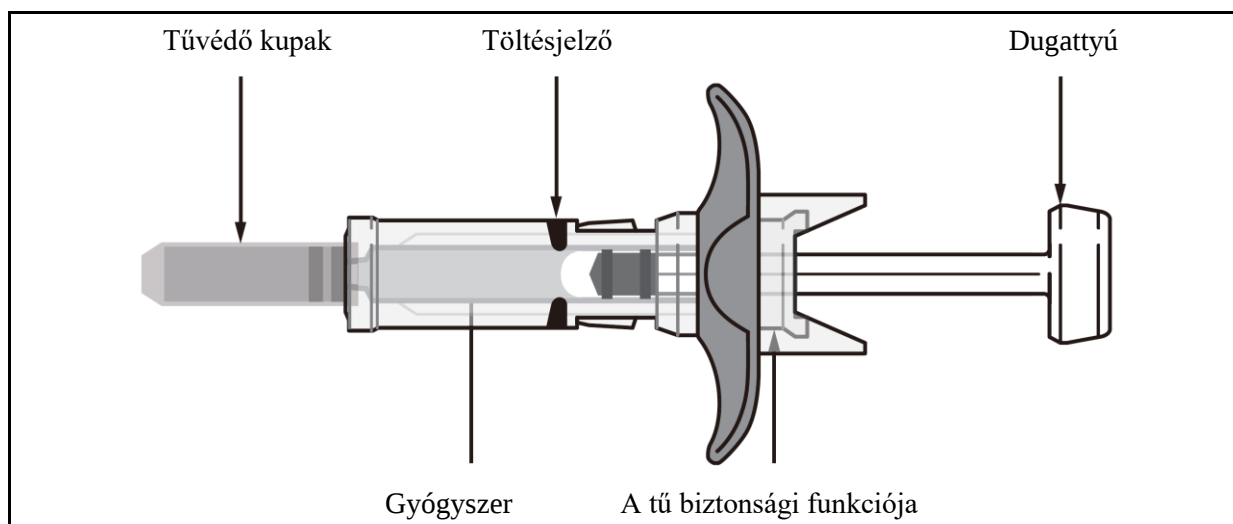
- 1 db előretöltött injekciós fecskendő;
- 1 db alkoholos törlő (a Hulio csomag nem tartalmazza);
- 1 db éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartály (a Hulio csomag nem tartalmazza);
- 1 db gézlap vagy vattacsomó (a Hulio csomag nem tartalmazza).

Ha nem rendelkezik az összes szükséges eszközzel, forduljon a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészhöz.

Készítse elő az előretöltött injekciós fecskendőt

Az előretöltött injekciós fecskendőt hűtőszekrényben (2°C és 8°C között) kell tárolni.

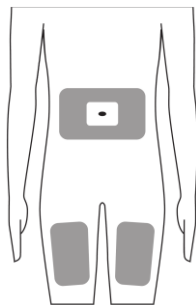
- A tervezett felhasználás előtt legalább 30 perccel vegyen ki egy darab előretöltött injekciós fecskendőt a hűtőszekrényből, hogy az szoba-hőmérsékletűre melegedhessen.
 - NE HASZNÁLJON hőforrásokat, például mikrohullámú sütőt vagy meleg vizet az injekciós fecskendő felmelegítéséhez.
 - NE HELYEZZE VISSZA az injekciós fecskendőt a hűtőszekrénybe, ha már szoba-hőmérsékletűre melegedett.
- Ellenőrizze az injekciós fecskendőn levő lejárat dátumot.
 - NE HASZNÁLJA FEL az injekciós fecskendőt, ha lejárt a szavatossága.
- Ellenőrizze a fecskendőt, hogy a gyógyszer a töltésjelzőnél vagy annak közelében van-e (lehet, hogy finoman meg kell ráznia, hogy lássa a folyadékot), és azt, hogy a folyadék áttetsző-e, színtelen-e, és nincsenek-e benne részecskék.
 - NE HASZNÁLJA FEL az injekciós fecskendőt, ha a gyógyszer nincs a töltésjelző közelében.
 - NE HASZNÁLJA FEL az injekciós fecskendőt, ha a folyadék zavaros, elszíneződött, vagy részecskék vannak benne.



Az injekció beadásának lépései

A Hulio előretöltött injekciós fecskendő minden egyes használatakor kövesse figyelmesen az alábbi lépéseket:

1. lépés – Válassza ki és készítse elő az injekció beadási helyét



Has vagy combok

A Hulio előretöltött fecskendő tartalmát a bőr alá kell beadni. A combba vagy a hasfalba kell beadni.

Minden egyes alkalommal cserélje és változtassa a beadás helyét. Az új hely legyen legalább 3 cm távolságra az előző beadási helytől.

Ha a hasfalba adja be az injekciót, olyan helyet válasszon, ami legalább 5 cm távolságra van a köldöktől.

- NE ADJON BE injekciót bepirosodott, megkeményedett, vérálfutásos vagy fájdalmas bőrterületre.
- NE ADJON BE injekciót hegekbe vagy striákba(terhességi csíkok).
- Ha Önnek pszoriázisa van, NE ADJON BE injekciót kiemelkedett, megvastagodott, bepirosodott vagy hámló bőrterületekbe vagy elváltozásokba.
- NE ADJON BE injekciót ruhán keresztül. Hajtsa fel az injekció beadási helyét fedő ruházatot.

2. lépés – Mosson kezét

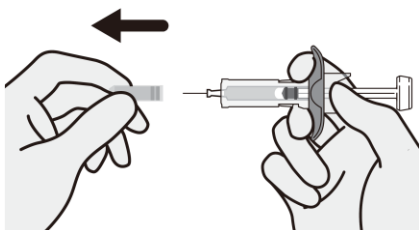
Szappannal és vízzel alaposan mosson kezét.

3. lépés – Készítse elő az injekció beadási helyét

Törölje le az injekció beadására kiválasztott bőrterületet egy alkoholos törlővel.

- Várjon, amíg a terület magától megszárad; ne fújjon rá a szárítás érdekében.
- NE ÉRINTSE MEG többé ezt a területet az injekció beadása előtt.

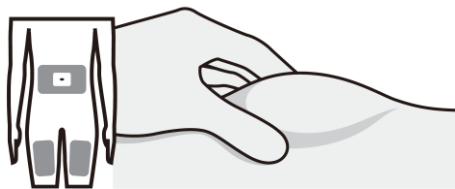
4. lépés – Távolítsa el a tű kupakját



Egyenes vonalban húzza le a tűvédőt a fecskendőről. A tűből kicsoroghat pár csepp folyadék, ez normális dolog. Az is normális, ha légbuborékok láthatók.

- NE TÁVOLÍTSA EL a tűvédőt, amíg készen nem áll az injekció beadására.
- NE CSAVARJA VAGY HAJLÍTSA MEG a tűvédőt az eltávolítás közben, mivel ezzel károsíthatja a tűt.
- NE ÉRINTSE MEG VAGY HÚZZA VISSZA a dugattyú rudat.
- NE TEGYE VISSZA a tűvédő kupakot, ne érintse meg az ujjával a tűt, illetve ne engedje, hogy a tű bármihez hozzáérjen.
- NE NYOMJA KI a légbuborékokat.
- NE HASZNÁLJA FEL az előretöltött injekciós fecskendőt, ha a kupak eltávolítása után leejtette.

5. lépés – Szorítsa össze és tartsa úgy az injekció beadási helyét



Óvatosan szorítsa össze az injekció beadási helyét, így felemelve azt, és szorosan tartsa úgy.

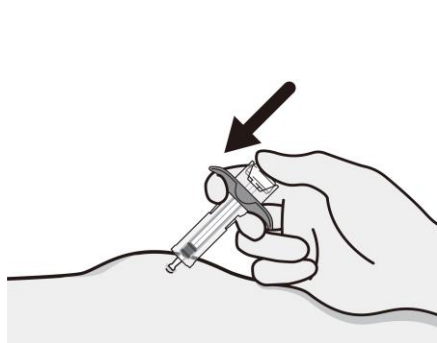
6. lépés – Szúrja be a tűt a beadási területre



Az injekció beadási hellyel 45°-os szöget bezárva egy gyors, határozott mozdulattal szúrja be a tűt a beadási területre.

Vigyázzon arra, hogy a tűt ne az injekció beadási helyet összeszorítva tartó ujjába szúrja bele.

7. lépés – Fecskendezze be a Hulio-t

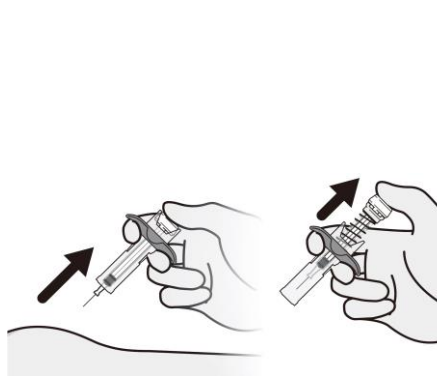


Miután teljesen beszúrta a tűt, engedje el az injekció beadási helyet.

Lassan nyomja le teljesen a dugattyú rudat, amíg **az összes gyógyszert be nem fecskendezi** és a fecskendő ki nem ürül.

- Ha nem nyomja le teljesen a dugattyú rudat, nem fog aktiválódni a tűt befedő biztonsági funkció.
- **NE MOZGASSA, CSAVARJA VAGY FORGASSA** a fecskendőt a befecskendezés közben.

8. lépés – Az injekció beadásának végén távolítsa el a fecskendőt



A beszúrási szöggel megegyező szögben távolítsa el a fecskendőt az injekciós területtől, és vegye le az ujját a dugattyú rúdról.

Mindegyik előretöltött fecskendőnek van egy biztonsági funkciója, amely visszahúzza és befedi a tűt a dugattyú rúd elengedése után. Ha a tű nem húzódik vissza, a sérülés elkerülése érdekében óvatosan tegye bele a használt injekciós fecskendőt az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályba.

Ha az injekció beadása után enyhe vérzés lép fel a beadás helyén, néhány másodpercig gyengéden nyomjon egy gézlapot vagy vattapamacsot a bőrre. **NE DÖRZSÖLJE** az injekció beadási helyét. Szükség esetén ragassza le ragtapasszal a beadás helyét.

9. lépés – Dobja ki a fecskendőket és a kupakokat

A felhasznált injekciós fecskendőt és a kupakot dobja ki egy megfelelő, éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályba.

Kérdezze meg egészségügyi szolgáltatóját, hogyan kell megfelelő módon kidobni a megtelt éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt.

- NE HASZNÁLJA FEL ÚJRA az injekciós fecskendőt.
- NE TEGYE VISSZA a kupakot a tűre.
- NE DOBJA KI az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt a háztartási hulladékba.
- NE DOBJA KI az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt az újrahasznosítható hulladékba.
- Az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartály gyermekektől elzárva tartandó.



Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Hulio 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 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 betegemlékeztető kártyát is fog kapni olyan fontos biztonsági információkkal, amellyeket tudnia kell, mielőtt Hulio-t adnak és a Hulio-val történő kezelés alatt is. Mindig tartsa magánál ezt a betegemlékeztető kártyát, beleértve a Hulio utolsó adagjának beadását követő 4 hónapos időszakot is.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészehez.
- 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 erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4 pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Hulio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hulio alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Hulio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hulio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

1. Milyen típusú gyógyszer a Hulio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Hulio az adalimumab nevű hatóanyagot tartalmazza, és egy olyan gyógyszer, ami a szervezet immunrendszerére (védekezőrendszerére) hat.

A Hulio az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- reumatoid arthritisz (reumás ízületi gyulladás);
- poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás);
- entezitisszel társult arthritisz (az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás);
- spondilitisz ankilopoetika (Bechterew-kór);
- spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritisz (gerincízületi gyulladás);
- arthritisz pszoriatika (pikkelysömörhöz társuló ízületi gyulladás);
- pszoriázis (pikkelysömör);
- hidradenitisz szuppuratíva (inverz akne);
- Crohn-betegség;
- kolitisz ulceróza (fekélyes vastagbélgyulladás);
- nem fertőzőes eredetű uveitisz felnőtteknél és gyermekeknél.

A Hulio hatóanyaga, az adalimumab egy monoklonális antitest. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, amelyek egy adott célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrozis faktor (TNF α) nevű fehérje, amely az immunrendszer (védekező rendszer) része és a fent felsorolt gyulladásos betegségek esetén megnövekedett

mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Hulio csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Rheumatoid arthritis

A reumatoid arthritis az ízületek gyulladásos betegsége.

A Hulio alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritis kezelésére. Ha Önnek közepesen súlyos – súlyos aktív reumatoid arthritis van, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, például metotrexáttal javasolt kezelni azt. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Hulio-t kap majd a reumatoid arthritis kezelésére.

A Hulio-t előzetes metotrexát kezelés nélkül is alkalmazni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritis esetén.

A Hulio lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc- és csontkárosodást, és javíthatja a fizikai funkciót.

A Hulio-t általában metotrexáttal együtt alkalmazzák. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Hulio önmagában is alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és entezitisszel társult arthritis

A poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás) és az entezitisszel társult arthritis (inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás) olyan gyulladásos betegség, amely az ízületeket érinti, és rendszerint gyermekkorban jelenik meg először.

A Hulio alkalmazható 2–18 éves korban a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis, illetve 6–18 éves korban az entezitisszel társult arthritis kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és az entezitisszel társult arthritis kezelésére Hulio-t fog kapni.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritis (gerincízületi gyulladás) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

A Hulio alkalmazható felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató axiális spondiloarthritis kezelésére. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően Önnél, úgy a betegsége okozta panaszok és tünetek enyhítésére Hulio-t fog kapni.

Arthritis psoriatica

Az arthritis pszoriatica az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pszoriázissal társul.

A Hulio alkalmazható a felnőttkori arthritis pszoriatica kezelésére. A Hulio lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc- és csontkárosodást, és javíthatja a fizikai funkciót.

Pikkelysömör (pszoriázis) felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, ami 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.

A Hulio alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori plakkos pszoriázis kezelésére. A Hulio súlyos plakkos pszoriázisos, 4–18 év közötti gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazható, akiknél a bőrön alkalmazott gyógyszerek, valamint az UV-fénnyel végzett kezelés nem használt vagy azok nem alkalmazhatók.

Hidradenitisz szuppuratíva felnőtteknél és serdülőknél

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy hosszan 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.

A Hulio hidradenitisz szuppuratívás felnőttek és 12 év feletti serdülők kezelésére alkalmazható. A Hulio csökkenti a csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Önnek először más gyógyszereket adhatnak. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Hulio-t kap majd.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség a belek gyulladásos betegsége.

A Hulio alkalmazható Crohn-betegséggel élő felnőttek és 6–18 éves korú gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Hulio-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Colitis ulcerosa felnőtteknél és gyermekeknél

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Hulio alkalmazható a felnőttkori és 6–18 éves gyermekeknél előforduló gyermekkori kolitisz ulceróza kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően Önnél, úgy a betegsége okozta panaszok és tünetek enyhítésére Hulio-t fog kapni.

Nem fertőzőes eredetű uveitisz felnőtteknél és gyermekeknél

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely 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. A Hulio ezt a gyulladást csökkenti.

A Hulio az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

- Felnőtteknél, a szemfeneket érintő, nem fertőzőes eredetű uveitisz kezelésére;
- 2–18 éves gyermekeknél és serdülőknél, a szem elülső részét érintő, krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitisz kezelésére.

2. Tudnivalók a Hulio alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Hulio-t:

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Önnek súlyos fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha Önnek súlyos szívbetegsége van vagy volt (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Hulio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció

Ha allergiás reakciót tapasztal olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, sípoló légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza tovább a Hulio-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha Önnek fertőzése van, beleértve a hosszan tartó vagy a test egy részénél fellépő fertőzést is (pl. lábszárfekély), a Hulio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- A Hulio-kezelés során Ön könnyebben kaphat el fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha az Ön légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek, és közéjük tartozhat a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők, baktériumok vagy egyéb szokatlan mikroorganizmusok okozta fertőzések és a szepszis (vérmérgezés). Ritka esetekben ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa javasolhatja a Hulio alkalmazásának ideiglenes abbahagyását.

Tuberkulózis (TBC)

- Az adalimumabbal kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Hulio-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja Önnél a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin tesztre) kerül sor. Az Ön betegemlékeztető kártyáján vezetni kell ezen vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett, vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy Önnél tuberkulózis elleni megelőző terápiát alkalmaztak. Ha a tuberkulózis tünetei (hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje orvosával.

Utazás/kiújuló fertőzés

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis gyakran előfordulnak.
- Közölje kezelőorvosával visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb állapotát, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitisz B vírus

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV) hordozó, ha aktív HBV fertőzése van, vagy feltételezi, hogy HBV fertőzés veszélye fenyegetheti. Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A Hulio hatására újra aktiválódhat a HBV fertőzés a vírust hordozó emberekben. Egyes ritka esetekben – különösen ha Ön más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 év feletti életkor

- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Hulio-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Hulio-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Műtét vagy fogászati beavatkozás

- Ha műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Hulio-kezelésben részesül. Kezelőorvosa javasolhatja a Hulio alkalmazásának ideiglenes abbahagyását.

Demielinizációs betegség

- Ha Önnek demielinizációs betegsége (az idegeket borító szigetelőréteget érintő betegsége) van, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél (mint amilyen a szklerózis multiplex), a kezelőorvosa dönti el, hogy a Hulio-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos védőoltások élő, de legyengített baktériumokat vagy vírusokat tartalmaznak, amelyek betegséget okozhatnak, és nem szabad ilyeneket beadatni a Hulio-kezelés alatt, mert fertőzést okozhatnak.
- A védőoltások beadatása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Javasolt, hogy ha lehetséges, a gyermekek kapják meg az életkor szerinti kötelező védőoltásokat még a Hulio-kezelés megkezdése előtt.
- Ha a terhessége alatt Hulio-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően legfeljebb öt hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja a kisbaba kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi szakembereknek, hogy Ön a terhessége alatt Hulio-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy a kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Hulio-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 közölje orvosával.

Láz, véraláfutások, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegeknél a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, amelyek segítenék a szervezetet a fertőzések elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha Önnek csillapíthatatlan láza van, könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, illetve sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.

Roszzindulatú daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF α -gátló gyógyszert szedő gyermekeknél és felnőtteknél bizonyos daganatfajta alakul ki. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritisszel élő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszer érintő rák) és leukémia (a vörsejteket és a csontvelőt érintő rosszindulatú daganatos betegség) alakul ki. Amennyiben Ön Hulio-t kap, fokozódhat Önnél a limfóma, leukémia vagy egyéb rákbetegségek kialakulásának kockázata. Ritkán a limfóma egy speciális és súlyos típusát észlelték az adalimumabot kapó betegeknél. Ezen betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprin vagy merkaptopurin nevű gyógyszerrel is kezeltek. Közölje kezelőorvosával, ha Ön a Hulio-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint is szed.
- Ezenkívül nem melanómás bőrrák kialakulását észlelték az adalimumabot kapó betegeknél. Értesítse kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy után új károsodott bőrterületek jelennek meg, vagy a meglévő anyajegyek vagy sérült területek kinézete megváltozik.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegséggel (amelyet krónikus obstruktív tüdőbetegségnek, COPD-nek neveznek) élő, más TNF α -gátlóval kezelt betegeknél nem limfóma természetű rákos megbetegedés kialakulását jelentették. Ha Ön COPD-s vagy erős dohányos, beszélje meg kezelőorvosával, hogy a TNF α -gátlóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben az adalimumab-kezelés lupuszzerű szindrómát eredményezhet. Forduljon orvosához, ha olyan tünetek jelentkeznek, mint a tartós, megmagyarázhatatlan bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Ne adjon Hulio-t 2 éves kor alatti, poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisszes vagy krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitiszes gyermekeknek.
- Ne adjon Hulio-t 6 éves kor alatti, enteazitisszel társult artritisszes vagy Crohn-betegséggel élő gyermekeknek.
- Ne adjon Hulio-t 4 éves kor alatti, plakkos pszoriázisos gyermekeknek.
- Ne adjon Hulio-t 12 éves kor alatti, hidradenitisz szuppuratívás gyermekeknek.
- Ne használja az előretöltött 40 mg-os injekciós tollat, ha a javallott adag nem 40 mg.

Egyéb gyógyszerek és a Hulio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ön nem kaphat Hulio-t anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszerekkel együtt. A Hulio és az anakinra vagy az abatacept egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb lehetséges gyógyszerkölsönhatások miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg orvosát.

A Hulio együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító gyógyszerekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-ket).

Terhesség és szoptatás

- Javasolt a terhesség megelőzése és megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a Hulio-val történő kezelés során és a Hulio-val történt utolsó kezelést követően legalább még 5 hónapig.
- Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- A Hulio csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha 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 részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Hulio alkalmazható.
- Ha gyermeke a terhessége alatt Hulio-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja gyermeke kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Hulio-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Hulio csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Hulio alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

A Hulio nátriumot és szorbitot tartalmaz

A Hulio 38,2 mg szorbitot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön (vagy gyermeke) bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél (vagy gyermekénél), amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön (vagy gyermeke) bevenné vagy Önnél (vagy gyermekénél) alkalmaznák ezt a gyógyszert.

Továbbá, a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Hulio-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 Hulio-t is felírhat, ha Önnek más adagra van szüksége.

Reumatoid artritiszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) és pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőttek

Az ilyen betegségekkel élő felnőttek esetében a szokásos adag 40 mg adalimumab egyetlen adagban, kéthetente alkalmazva.

Reumatoid artritisz esetén a Hulio alkalmazása során folytatni kell a metotrexát kezelést. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Hulio önmagában is alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid artritisze van és a Hulio alkalmazása során nem kap metotrexát kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Ismeretlen eredetű sokízületi gyulladásban szenvedő gyermekek és serdülők:

2–18 éves kor közötti, legalább 10 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:
A Hulio ajánlott adagja kéthetente 20 mg.

2–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio ajánlott adagja kéthetente 40 mg.

Entezitisszel társult artritises gyermekek és serdülők

6–18 éves kor közötti, legalább 15 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio ajánlott adagja kéthetente 20 mg.

6–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio ajánlott adagja kéthetente 40 mg.

Pikkelysömörben szenvedő felnőttek

A pszoriázisos felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet kéthetente 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve. A Hulio injekció alkalmazását a kezelőorvos által meghatározott ideig kell folytatni. Ha ez az adag nem hat megfelelően, kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Plakkos pszoriázisos gyermekek és serdülők

4–18 éves kor közötti, legalább 15 kg-os, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio javasolt adagolása egy kezdeti 20 mg-os adag, amit egy héttel később 20 mg követ, ezután a szokásos adag 20 mg kéthetente.

4–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio javasolt adagolása egy kezdeti 40 mg-os adag, amit egy héttel később 40 mg követ, ezután a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

A Hulio javasolt adagolása hidradenitisz szuppuratívás felnőttek kezelésére egy 160 mg-os kezdeti adag (négy 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), amelyet két héttel később 80 mg követ (két darab 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg dózissal folytassa a kezelőorvos utasításának megfelelően.

Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Hidradenitisz szuppuratívás serdülők (12 éves életkortól, legalább 30 kg-os testtömeg)

A Hulio javasolt adagolása: egy kezdeti 80 mg-os adag (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), amelyet egy héttel később kezdődően kéthetente 40 mg követ. Ha ez az adag nem hat megfelelően, gyermeke kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Javasolt, hogy gyermeke naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegség esetén a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később kezdődően 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 két héttel később 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció egy napon) adnak Önnek; a továbbiakban 40 mg Hulio-t kap minden második héten. Ha ez az adag nem hat megfelelően, kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegséggel élő gyermekek vagy serdülők

6–18 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek vagy 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 (egy nap két 40 mg-os injekció formájában), majd két héttel később 40 mg-os adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg. Ha ez az adag nem hat megfelelően, kezelőorvosa hetente 20 mg-ra emelheti az adagot.

6–18 éves kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű gyermekek vagy serdülők:

A szokványos adag 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 gyermeke 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.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Ha ez az adag nem hat megfelelően, kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

A 40 mg-nál kisebb adagot alkalmazó betegek a Hulio 20 mg-os oldatos injekció előretöltött injekciós fecskendőt vagy a 40 mg-os injekciós üveges kiszerelését használják.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulceróza esetében a Hulio szokásos adagolása egy kezdeti 160 mg-os adag (egy nap alatt négy 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekció), 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon) két hét múlva, majd ezt követően 40 mg kéthetente. Ha ez az adag nem hat megfelelően, kezelőorvosa hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek vagy serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Hulio 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

A Hulio 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.

Felnőttkori, a szemfeneket érintő, nem fertőzőes eredetű uveitisz

Nem fertőzőes eredetű uveitisz esetén felnőtteknél a szokásos adag először 80 mg (két injekció egy napon), majd egy héttel a kezdőadag után 40 mg kéthetente. A Hulio injekció alkalmazását a kezelőorvos által meghatározott ideig kell folytatni.

Nem fertőzőes eredetű uveitisz esetében kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adhatók a Hulio-val egyidejűleg. A Hulio önmagában is alkalmazható.

Krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitiszes gyermekek és serdülők

2–18 éves kor közötti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio szokásos adagja kéthetente 20 mg, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 40 mg-os kezdőadagot is felírhat, amelyet egy héttel a szokásos, javasolt adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2–18 éves kor közötti, legalább 30 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők:

A Hulio szokásos adagja kéthetente 40 mg, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 80 mg-os kezdőadagot is felírhat, amelyet egy héttel a szokásos, javasolt adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Azok a betegek, akiknek 40 mg-nál kisebb Hulio adagot írtak fel, a 20 mg-os oldatos injekció előretöltött injekciós fecskendőt vagy a 40 mg/0,8 ml-es, injekciós üvegben kiszerelt oldatos injekciót alkalmazzák (gyógyszertárban kapható).

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Hulio-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Hulio befecskendezésének menetéről részletes útmutatást talál a Használati útmutatóban.

Ha az előírtnál több Hulio-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban adott be Hulio-t magának, hívja kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és tájékoztassa, hogy a szükségesnél több gyógyszert adott be. Őrizze meg a külső csomagolást, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Hulio-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Hulio 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 a Hulio alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja a Hulio alkalmazását, meg kell beszélnie kezelőorvosával. A 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. Azonban néhány esetben azonnali orvosi kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat.

A mellékhatások az utolsó Hulo injekció beadása után akár 4 hónappal vagy még később is jelentkezhetnek.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az allergiás reakció vagy a szívelégtelenség alábbi tünetei jelentkeznek Önnél:

- súlyos kiütés, csalánkiütés;
- duzzanat az arcon, kézfejen vagy lábfejen;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- légszomj fizikai aktivitással vagy lefekvéssel vagy a lábfej duzzanatával;
- sápadt arc, szédülés, nem múló láz, véraláfutás vagy könnyen kialakuló vérzés.

Közölje orvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló panaszok és tünetek, például láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés, gyengeség vagy kimerültség érzése vagy köhögés;
- idegrendszeri problémák tünetei, például bizsergés, zsibbadás, kettőslátás, illetve a karok vagy lábak gyengesége;
- bőrrák tünetei, például duzzanat vagy nyílt fekély, amely nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket az adalimumab alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén, (beleértve fájdalmat, duzzanatot, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladás, torokgyulladás, tüdőgyulladás);
- kóros vérvizsgálati eredmények;
- fejfájás;
- hasfájás;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés
- csont- és izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et 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;
- enyhe allergiás reakciók (beleértve szezonális allergia);
- 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);
- látászavar;
- a szem/szemhéj gyulladása vagy duzzanata;

- vertigó (olyan érzés, mintha forogna a szoba);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- bőr kipirulása;
- hematóma (vér összegyűlése a vérereken kívül);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- gyomor-bélrendszeri vérzés;
- emésztési zavar, puffadás, gyomorégés;
- savasság/savas reflux;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- véraláfutás;
- viszkető bőrküítés;
- bőrviszketés, bőrgyulladás (beleértve az ekcémát is);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- újonnan kialakuló vagy súlyosbodó pszoriázis (kipirosodott, hámló bőr);
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- ödéma (duzzanat);
- láz;
- vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés és véraláfutás kockázatát;
- lassú sebgyógyulás.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- oportunist fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképeség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- melanóma;
- limfóma (rák, amely a nyirokrendszert támadja meg);
- immunrendszeri betegségek, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- tremor (remegés);
- neuropátia (idegkárosodás);
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- folyadékgyülem a tüdő körül;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- nyelészavar;
- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír lerakódása a májban);
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőrt, a szívet, a tüdőt, az ízületeket és más szervrendszerek gyulladását);

- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívroham (szívroham);
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bélperforáció (bél átlukadása);
- hepatitis (májgyulladás);
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés);
- arcödéma (arcduzzanat), amelyet allergiás reakció kísér;
- gyulladásos bőrkiütés;
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák);
- 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;
- izomgyengeséghez társult bőrkiütés súlyosbodása;
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban 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 a Hulio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címken/ dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy önmagában a Hulio előretöltött injekciós toll szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), maximum 8 hétig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell.

Ha kivette a hűtőszekrényből, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy az injekciós tollat **8 héten belül fel kell használni, vagy ki kell dobni**, 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 ki kell dobni.

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 a Hulio?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab.
- Egyéb összetevők: nátrium-glutamát, szorbit, metionin, poliszorbát 80, sósav és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont – „A Hulio náútriumot és szorbitot tartalmaz”).

Milyen a Hulio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Hulio 40 mg oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban, 40 mg adalimumabot tartalmazó, 0,8 ml mennyiségű, steril, áttetsző vagy kissé opálos, színtelen vagy halvány barnássárga oldat formájában kerül forgalomba.

A Hulio előretöltött injekciós toll műanyagból készült, és egy dugóval, valamint tűvédő kupakkal felszerelt tűvel van ellátva. Minden egyes csomag 1, 2, 4 vagy 6 db előretöltött injekciós tollat, valamint 2, 2, 4 vagy 6 db alkoholos törölt tartalmaz. Minden egyes csomag 1, 2, 4 vagy 6 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Hulio gyermekeknél használatos injekciós üveg vagy előretöltött injekciós fecskendő formájában is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>.

Egyéb információforrások

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

Használati útmutató

Olvassa el figyelmesen ezeket az utasításokat, és kövesse lépésről lépésre őket. Kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szakember először meg fogja mutatni, hogyan kell befecskendezést végezni a Hulio előretöltött injekciós tollal. Ha nem ért valamit, kérdezze kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ne kezdjen bele az öninjekciózásba, míg teljesen meg nem győződött arról, hogy megértette az injekció előkészítésének és beadásának folyamatát. Megfelelő gyakorlás után az öninjekciózás elsajátítható, vagy az injekciót beadhatja egy másik személy, például családtag vagy gondozó.

Mindegyik előretöltött injekciós toll kizárólag egyszer használatos, és egy 40 mg-os adalimumab adagot tartalmaz.

Ne keverje össze a Hulio oldatot semmilyen más gyógyszerrel.

Készítsen bejegyzéseket egy naptárba vagy naplóba, hogy ne felejtse el, a hét melyik napján/napjain kell beadni a Hulio-t.

Mielőtt hozzáfogna

Keressen egy nyugodt, jól megvilágított helyet, ahol van egy tiszta és sík munkafelület, és gyűjtse össze oda az injekció önmaga vagy más által történő beadásához szükséges összes eszközt.

A szükséges eszközök:

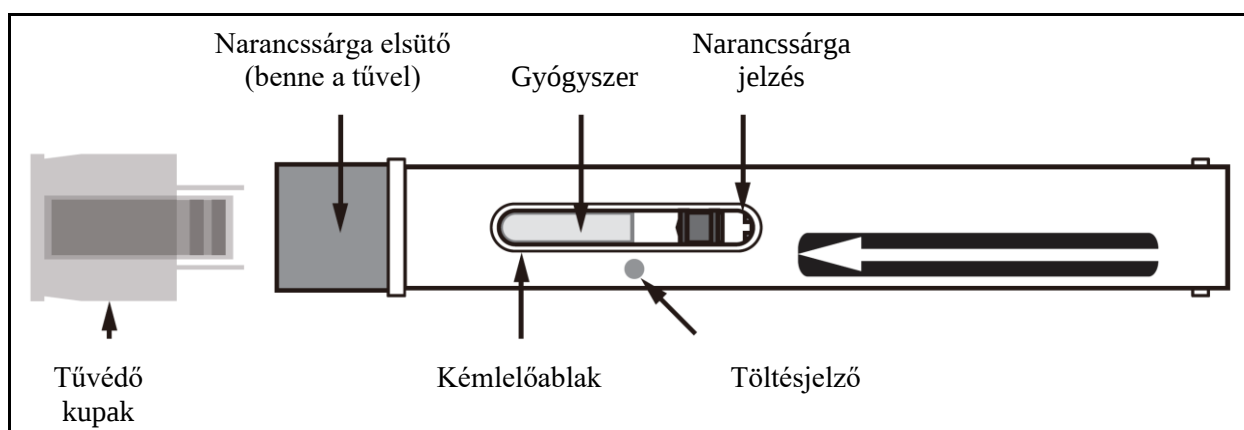
- 1 db előretöltött injekciós toll;
- 1 db alkoholos törlő (a Hulio csomag nem tartalmazza);
- 1 db éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartály (a Hulio csomag nem tartalmazza);
- 1 db gézlap vagy vattacsomó (a Hulio csomag nem tartalmazza).

Ha nem rendelkezik az összes szükséges eszközzel, forduljon a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

Készítse elő az előretöltött injekciós tollat

Az előretöltött injekciós tollat hűtőszekrényben (2°C és 8°C között) kell tárolni.

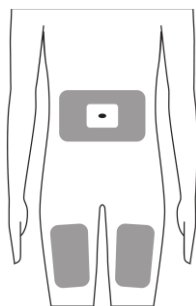
- A tervezett felhasználás előtt legalább 30 perccel vegyen ki egy injekciós tollat a hűtőszekrényből, hogy az szoba-hőmérsékletűre melegedhessen.
 - NE HASZNÁLJON hőforrásokat, például mikrohullámú sütőt vagy meleg vizet az injekciós toll felmelegítéséhez.
 - NE HELYEZZE VISSZA az injekciós tollat a hűtőszekrénybe, ha már szoba-hőmérsékletűre melegedett.
- Ellenőrizze az injekciós tollon levő lejárat dátumot.
 - NE HASZNÁLJA FEL az injekciós tollat, ha lejárt a szavatossága.
- Ellenőrizze a kémlelőablakot, hogy a gyógyszer a töltésjelzőnél vagy annak közelében van-e (lehet, hogy finoman meg kell ráznia, hogy lássa), és azt, hogy a folyadék áttetsző-e, színtelen-e, és nincsenek-e benne részecskék.
 - NE HASZNÁLJA FEL az injekciós tollat, ha a gyógyszer nincs a töltésjelző közelében.
 - NE HASZNÁLJA FEL az injekciós tollat, ha a folyadék zavaros, elszíneződött, vagy részecskék vannak benne.



Az injekció beadásának lépései

A HULIO előretöltött injekciós toll minden egyes használatakor kövesse figyelmesen az alábbi lépéseket:

1. lépés – Válassza ki és készítse elő az injekció beadási helyét



Has vagy combok

A HULIO előre töltött toll tartalmát a bőr alá kell beadni. A combba vagy a hasba kell beadni.

Minden egyes alkalommal cserélje és változtassa a beadás helyét; az új hely legyen legalább 3 cm távolságra az előző beadási helytől.

Ha a hasba adja be az injekciót, olyan helyet válasszon, ami legalább 5 cm távolságra van a köldöktől.

- NE ADJON BE injekciót bepirosodott, megkeményedett, véráláfutásos vagy fájdalmas bőrterületre.
- NE ADJON BE injekciót hegekbe vagy striákba.
- Ha Önnek pszoriázisa van, NE ADJON BE injekciót kiemelkedett, megvastagodott, bepirosodott vagy hámló bőrterületekbe vagy elváltozásokba.
- NE ADJON BE injekciót ruhán keresztül. Hajtsa fel az injekció beadási helyét fedő ruházatot.

2. lépés – Mosson kezét

Mosson kezét szappannal és vízzel.

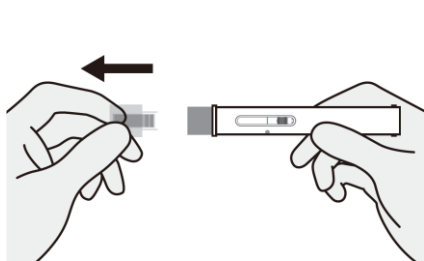
3. lépés – Készítse elő az injekció beadási helyét

Törölje le az injekció beadására kiválasztott bőrterületet egy alkoholos törlővel.

- Várjon, amíg a terület magától megszárad; ne fújjon rá a szárítás érdekében.
- **NE ÉRINTSE MEG** többé ezt a területet az injekció beadása előtt.

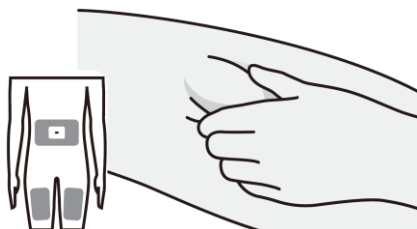
4. lépés – Távolítsa el az injekciós toll kupakját

Egyenes vonalban húzza le a tűvédő kupakot az injekciós tollról. A tűből kicsoroghat pár csepp folyadék, ez normális dolog. Az is normális, ha légbuborékok láthatók.



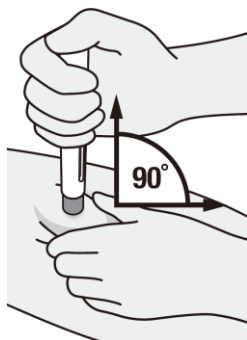
- **NE TÁVOLÍTSA EL** a tűvédő kupakot, amíg készen nem áll az injekció beadására.
- Egyenes vonalban húzza le a tűvédő kupakot az injekciós tollról, **NE CSAVARJA MEG** a kupakot.
- **NE TEGYE VISSZA** a tűvédő kupakot, ne érintse meg az ujjával a tűt, illetve ne engedje, hogy a tű bármihez hozzáérjen.
- **NE ÉRINTSE MEG** a narancssárga elsütőt (onnan jön ki a tű).
- **NE HASZNÁLJA FEL** az injekciós tollat, ha kemény felületre ejtette. Az injekciós toll belső elemei eltörhetnek.
- **NE HASZNÁLJA FEL** az injekciós tollat, ha a tűvédő kupak hiányzik vagy nem rögzül megfelelően.

5. lépés – Szorítsa össze és tartsa úgy az injekció beadási helyét



Óvatosan szorítsa össze az injekció beadási helyét, így felemelve azt, és tartsa úgy szorosan.

6. lépés – Pozicionálja az injekciós tollat



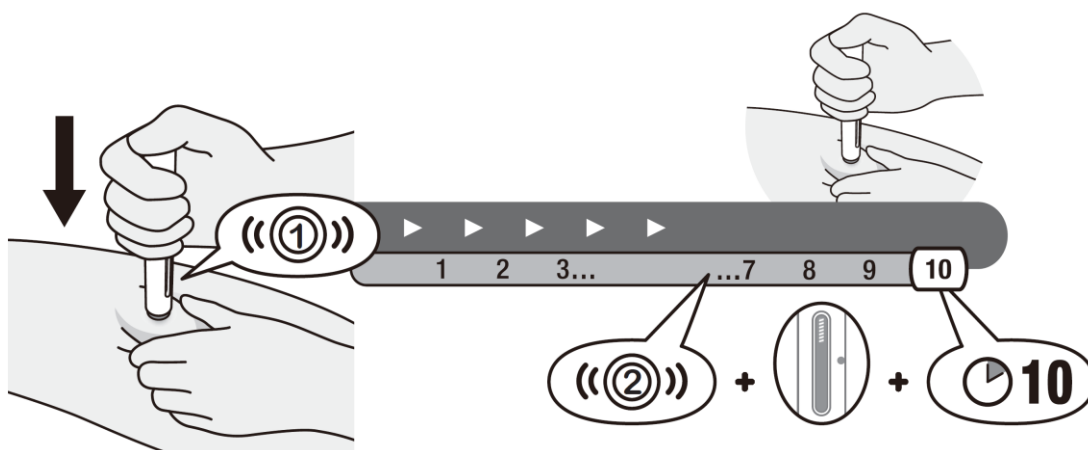
Helyezze az injekciós toll narancssárga elsütővel ellátott végét az injekció beadási helyre.

Tartsa az injekciós tollat az injekciós hellyel 90°-ot bezáró szögben, úgy, hogy lássa a kémlelőablakot.

Vigyázzon arra, hogy az injekciós tollat ne az injekció beadási helyet összeszorítva tartó ujjaira helyezze.

7. lépés – Kezdje meg az injekció beadását

8. lépés– Tartsa lenyomva a 2. KATTANÁSIG, és 10 másodpercig



7. lépés

Erősen nyomja lefelé az injekciós tollat, neki az injekció beadási helynek, így aktiválva a narancssárga elsütőt, és megkezdve a beadást.

Tartsa továbbra is lenyomva, miután meghallotta az 1. KATTANÁST. Ez az 1. KATTANÁS jelzi az injekció beadásának megkezdődését.

A kémlelőablakban látszik a narancssárga jelző mozgása, mutatva az injekció beadásának folyamatát.

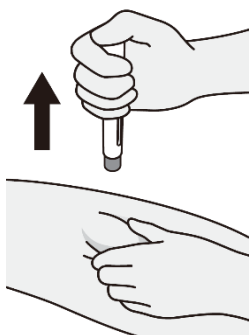
- NE MOZGASSA, CSAVARJA VAGY FORGASSA az injekciós tollat a befecskendezés közben.

8. lépés

Továbbra is nyomja erősen lefelé az injekciós tollat, neki az injekció beadási helynek, amíg az alábbiak egyike vagy mindegyike be nem következik:

- egy 2. KATTANÁS hallható;
- eltelik 10 másodperc;
- a narancssárga jelző megállt, és teljesen eltakarta a kémlelőablakot.

9. lépés – Az injekció beadásának végén távolítsa el az injekciós tollat



Egyenes vonalban távolítsa el az injekciós tollat a beadási helytől.

Ha az injekció beadása után enyhe vérzés lép fel a beadás helyén, néhány másodpercig gyengéden nyomjon egy gézlapot vagy vattapamacsot a bőrre. NE DÖRZSÖLJE az injekció beadási helyét. Szükség esetén ragassza le ragtapasszal a beadás helyét.

10. lépés – Dobja ki az injekciós tollat és a kupakot

A felhasznált injekciós tollat és a kupakot dobja ki egy megfelelő, éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályba.

Kérdezze meg egészségügyi szolgáltatóját, hogyan kell megfelelő módon kidobni a megtelt éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt.

- NE HASZNÁLJA FEL ÚJRA az injekciós tollat.
- NE TEGYE VISSZA a kupakot a tűre.
- NE DOBJA KI az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt a háztartási hulladékba.
- NE DOBJA KI az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt az újrahasznosítható hulladékba.
- Az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartály gyermekektől elzárva tartandó.

