

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

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

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

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

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

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 20,0 mg szorbitolt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)
Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

Az Imraldi 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.

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

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

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

Az Imraldi metotrexáttal kombinálva az aktív 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, DMARDs). Az Imraldi 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

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

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

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

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

Arthritis psoriatica

Az Imraldi javasolt 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 sokízületi szimmetrikus altípusában szenvedő betegek körében (lásd 5.1 pont), valamint javítja a fizikális funkciót.

Psoriasis

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

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Imraldi 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)

Az Imraldi 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

Az Imraldi közepesen súlyos - 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

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

Colitis ulcerosa

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

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

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

Uveitis

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

Gyermekekori uveitis

Az Imraldi 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

Imraldi-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas az Imraldi indikációs listájában szereplő betegségek diagnosztikájában és kezelésében. Javasolt, hogy a személyek az Imraldi-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). Az Imraldi-val kezelt betegeknek Betegkártyát fognak adni.

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

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

Adagolás

Rheumatoid arthritis

Az Imraldi javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt az Imraldi-val való kezelés ideje alatt.

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

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél a minden második héten alkalmazott 40 mg Imraldi-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 kezeléssel belül elérhető. Olyan betegeknek, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, megfontolandó a terápia folytatása.

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 profil eredményezett, mint az adagolás megszakítása előtt.

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

Az Imraldi ajánlott adagja spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknek 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal subcutan injekcióban.

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

Psoriasis

Az Imraldi 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 betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a kéthetente adott 40 mg Imraldi kezelésre, előnyös lehet az adag növelése heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell az Imraldi heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolásának előnyeit és kockázatait az olyan betegeknek, 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.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Amennyiben a kezelés megszakad, heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Imraldi adása újratekintendő (lásd 5.1 pont).

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

Crohn-betegség

Az Imraldi javasolt adagolása közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a 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, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták az Imraldi alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta panaszok és tünetek, újratekintendő az Imraldi adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újratekintésével, 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 Imraldi mellett a terápiás hatás, előnyös lehet az Imraldi adagját 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 kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Colitis ulcerosa

Az Imraldi javasolt adagolása közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosában szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten (négy injekcióban beadva egyetlen napon vagy napi két 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 Imraldi mellett a terápiás hatás, előnyös lehet az Imraldi adagját 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 elérik. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak ennyi idő alatt a terápiára, az Imraldi-kezelés folytatása nem javasolt.

Uveitis

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

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adagolás megváltoztatása nem szükséges.

Vese- és/vagy máj károsodás

Ezen betegpopulációkban nem állnak rendelkezésre adatok az adalimumabra vonatkozóan, így dózissra javaslat nem tehető.

Gyermekek és serdülők

A forgalomban lévő Imraldi előretöltött fecskendővel és előretöltött injekciós tollal csak a teljes 40 mg-os adag beadása lehetséges. Ezért az Imraldi előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll nem alkalmazható azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a teljes 40 mg-os adagnál kisebb adag szükséges. Ha más adag szükséges, a kívánt adag alkalmazását lehetővé tevő más kiszerelést kell választani.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

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

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

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

A 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.

Enthesitis asszociált arthritis

Az Imraldi ajánlott adagja enthesitis asszociált arthritisben szenvedő 6 éves éves kor feletti betegeknek a testtömegtől függ (2. táblázat). Az Imraldi-t minden második héten subcutan injekció formájában.

2. táblázat: Az Imraldi dózisa enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknek

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

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

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Imraldi ajánlott adagja gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő, 4 és 17 éves kor közötti betegeknek a testtömegtől függ (3. táblázat). Az Imraldi-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: Az Imraldi dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek

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

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

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

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

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

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

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat adalimumabbal hidradenitis suppurativában szenvedő serdülőknél. Az adalimumab adagolását ezeknél a betegeknek farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

Az Imraldi ajánlott adagja a 0. héten 80 mg, amit első héttől kezdve 40 mg subcutan adott injekció követ minden 2. héten.

Azoknál a serdülőkorú betegeknek, akik nem megfelelően reagálnak a kéthetente adagolt 40 mg Imraldi kezelésre, megfontolandó az Imraldi adagját heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Szükség esetén folytatható az antibiotikum szedése az Imraldi kezelés alatt. Imraldi kezelés alatt javasolt, hogy a beteg naponta alkalmazzon helyi fertőtlenítő lemosót a HS léziókon.

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

Amennyiben a kezelés megszakadt, az Imraldi szükség szerint újra alkalmazható.

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

Az Imraldi-nak 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekekori Crohn-betegség

Az Imraldi ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő, 6 és 17 éves kor közötti betegeknél a testtömegtől függ (4. táblázat). Az Imraldi-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: Az Imraldi 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, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten	40 mg minden második héten

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet egy adagnövelés:

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

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

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

Gyermekekori colitis ulcerosa

Az Imraldi ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6 és 17 éves kor közötti betegeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). Az Imraldit subcutan injekció formájában kell beadni.

5. táblázat: Az Imraldi dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

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

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

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

Az Imraldinak 6 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Imraldi más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben 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 uveitis

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

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

6. táblázat: Az Imraldi 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

Az Imraldi-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. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az adalimumab telítő adagjának 6 évnél fiatalabb gyermekek esetén történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

Az adalimumabnak 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).

Az alkalmazás módja

Az Imraldi subcutan injekció formájában kerül beadásra. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegájékoztatóban található.

A teljes 40 mg-os adag beadása a rendelkezésre álló 40 mg-os előretöltött fecskendővel és előretöltött injekciós tollal lehetséges.

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

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért az Imraldi-val 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.

Imraldi-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. 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, az Imraldi-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél az Imraldi-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 Imraldi-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 Imraldi adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunosuppresszív 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

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

Az Imraldi-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányában. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisssal 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 szűrő vizsgálatok (úgy mint tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegkártyán. 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, az Imraldi-kezelést nem szabad elkezdni (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 tuberculosiszt diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelésnek az Imraldi alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Imraldi-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, hogy ha az Imraldi-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 az Imraldi 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 Imraldi-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.

Az Imraldi 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 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 az Imraldi adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinizációs betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinizációs 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 Imraldi-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinizációs betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni az Imraldi adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinizációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni az Imraldi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs 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 anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, az Imraldi 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. 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 arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése $\leq$ 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 lymphoma eseteket észleltek. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenikus T-sejtes lymphoma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin adalimumabbal történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki az Imraldi-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 PUVA-kezelést kaptak, az Imraldi-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 kontrollcsoportban. 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 cytotopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Imraldi-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). Az Imraldi-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 *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal,

valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezik-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogyha lehetséges, a gyermekkorú betegeknél az adalimumab-kezelés megkezdése előtt 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 Imraldi-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. Az Imraldi kontraindikált a közepesen súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). Az Imraldi-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

Az Imraldi-val való kezelés során auto-antitestek képződése előfordulhat. Az adalimumab hosszútávú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha az Imraldi alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni az Imraldi adását (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 hatásait az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinált 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 potencionális gyógyszerkölcsönhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Sebészet

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

Vékonybél-elzáródás

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

Idősek

Az adalimumabbal kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 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 20 mg szorbitot tartalmaz előretöltött fecskendőnként/előretöltött injekciós tollanként. Az örökletes fruktózintoleranciában (HFI) szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per 0,8 ml adag nátriumot tartalmaz, 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 Imraldi és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

Az Imraldi és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

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 Imraldi-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagyszámú (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 nő és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nő vizsgáltak. 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 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.

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az adalimumabot 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollos és nyílt vizsgálatokban, 60 hónapig vagy még tovább. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó 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).

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

Gyermekek és serdülők

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 7. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások vannak szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$), ritka ($\geq 1/10,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

7. táblázat
Nemkívánatos hatások

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

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydration
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypesthesiát is), migraine, 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, a szem környéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, 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

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis hepatitis B 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 is),
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist) ¹⁾ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az eczemát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson-szindróma ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma 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 reakciót (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás
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	Sebgyógyulási zavar

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

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán beszámolókat is beleértve.

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

Uveitis

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Beadást követő helyi reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo- vagy 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 beteg-évenként 1,51 volt, míg beteg-évenként 1,46 volt a placebo és az aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában. 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 beteg-évenként az adalimumabot kaptak csoportjában, míg 0,03 volt beteg-évenként a placebóval és az aktív kontroll 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 extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosiss megbetegedések többsége a kezelés első 8 hónapjában következett be és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

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

Az adalimumab hatásait közepesen vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) míg az 3444 fős kontrollcsoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt. (A kezelés medián időtartama az adalimumab-csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os 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 kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztés vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A forgalomba hozatal után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok spontán bejelentett gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év – a lymphomákat és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva. Az utóbbiak 1000 beteg-kezelési évre számított spontán bejelentett gyakorisága (sorrendben) 0,2, illetve 0,3 (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 kezelték 11,9%-ánál, míg a placebo és aktív kontroll 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 lupus-szerű 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 a GPT (ALAT)-nak a normálérték felső határának legalább háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelték 3,7%-ánál, míg a kontroll kezelést 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 kontroll kezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának több legalább háromszorosára emelkedett. A legtöbb GPT (ALAT)-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 2 - < 4 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának legalább háromszorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-nak a normálérték felső határának legalább háromszorosára történő emelkedése az adalimumab-bal kezelt betegek 0,9%-ánál, a kontroll kezelés mellett is a kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatban két, testsúlyra 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 immunszuppresszánt is kapott, a GPT (ALAT) a normálérték felső határának legalább háromszorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-nak a normálérték felső határának legalább háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll kezelés mellett is a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő pediátriai betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT (ALAT)-szintnek a normálérték felső határának legalább háromszorosára való emelkedése.

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

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (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, a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának legalább háromszorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontroll kezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

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

A klinikai vizsgálatokban a magasabb GPT-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-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinált 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

Az Imraldi 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 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 akut fázis fehérjék (C reaktív protein-CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet 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 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 arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és jól kontrollált vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közepesen súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és 18 évesnél 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 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, melynek során kéthetente 40 mg adalimumabot/metotrexátot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebben a vizsgálatban 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) reumatoid 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 ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 válasz 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 adalimumab-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 8. táblázatban.

8. 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	-	-	-	-	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	-	-	-	-	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	-	-	-	-	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

- Nem értelmezhető

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) értéke) mindegyike egyedileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebo-csoporthoz 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. A minden második héten 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-as választ értek el mint a placebóval és a terápiával kezelték ($p < 0,001$).

Az RA I-IV vizsgálatban, az adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20-as és 50-es 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 kombinált 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
(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 kombinált terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

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

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

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az 542 betegből, akiket 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 < 2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20,6% és adalimumab monoterápiában részesült 23,4% beteggel. Az adalimumab/metotrexát kombinált 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 mérsékelt-súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$). Az eredetileg adalimumab monoterápiára vagy adalimumab/methotrexát 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 eroziós 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 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.

10. 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)	p-érték
Teljes Sharp pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziós 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 score változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi 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
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 pont	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziós pont	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 pont	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinált 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

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított total Sharp pont változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinált 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 pont átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát monoterápiára, adalimumab monoterápiára és adalimumab/metotrexát kombinált 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 Egészség felmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és jól kontrollált vizsgálatban megvizsgálták az egészség-függő 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 kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fenntartható volt. 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 kombinált 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.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

A 40 mg adalimumab hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással 393 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő olyan 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 szokásos kezelésre. 79 beteg (20,1%) kapott egyidejűleg betegséget befolyásoló reumaellenes szert, 37 beteg (9,4%) kapott egyidejűleg glükokortikoiddal kezelést. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetente subcutan 40 mg adalimumabot kaptak, további 28 héten keresztül. Azok a betegek, akik nem érték el az ASAS 20 választ ($N = 215$, 54,7%) a 12. vagy a 16. vagy a 20. héten, korai mentesítő terápiaként kéthetente 40 mg adalimumab

subcutan kezelést kaptak nyílt formában, és következményesen nem reagálóként dolgozták fel a kettős vakfázis statisztikai elemzése során.

Egy 315 beteggel végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (AS I) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek körében, a placebóval kezeltékhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (12. táblázat).

12. táblázat
Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos AS vizsgálatban – I. vizsgálat
Jelek és tünetek csökkenése

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

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,001$, $< 0,01$) adalimumab- és a placebocsoportok közötti minden összehasonlítás esetén a 2., 12. és 24. héten

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

Adalimumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten, mind a SF 36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis Ankylopoetica Életminőség Kérdőív) alapján, ami 24 héten keresztül fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő 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 spondyloarthritisben (nr-axSpA) szenvedő betegeknek értékelték két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban. Az Nr-axSpA I klinikai vizsgálatban aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeket értékelték. Az Nr-axSpA II vizsgálatban a kezelés megszakításának hatását vizsgálták olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeknek, akik remisszióba kerültek a nyílt elrendezésű adalimumab kezelés során.

Nr-axSpA I klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA I klinikai vizsgálatban a kéthetente egyszer 40 mg dózisban adagolt adalimumab-kezelés hatását 185 aktív, nr-axSpA-ban szenvedő betegnél vizsgálták egy randomizált, 12 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) alapján értékelve] 6,4 volt az adalimumabbal kezelt és 6,5 a placebót kapó betegeknél), akik nem adtak megfelelő választ legalább 1 NSAID-re vagy nem tolerálták azt, illetve a NSAID adása számukra ellenjavallt volt.

A vizsgálat megkezdésekor 33 beteg (18%) kapott egyidejűleg betegségmódosító reumaellenes szert és 146 beteg (79%) kapott NSAID kezelést. A kettős-vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázis követte, amely során további 144 héten keresztül a betegek kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak subcutan. A 12. heti eredmények alapján az aktív, nr-axSpA-banszenvedő betegek panaszai és tünetei statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek esetében, összehasonlítva a placebót kapó betegekkel (13. táblázat).

13. táblázat
Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos (nr-axSpA I) vizsgálatban

Kettős vak fázis, 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 MR sacroiliacalis ízületek	-0,6	-3,2**
SPARCC MR gerinc	-0,2	-1,8**

^a ASAS = Assessments of Spondyloarthritis International Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

^c ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)

^d A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás

^e N = 91 placebo és N = 87 adalimumab

^f Nagy szenzitivitású C-reaktív protein (mg/l)

^g N = 73 placebo és N = 70 adalimumab

^h Spondylitis Ankylopoetica Kanadai 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 MR-rel kimutatott jelentős javulása sorrendben 156 héten át és 104 héten át megmaradt.

Életminőség és fizikai aktivitás

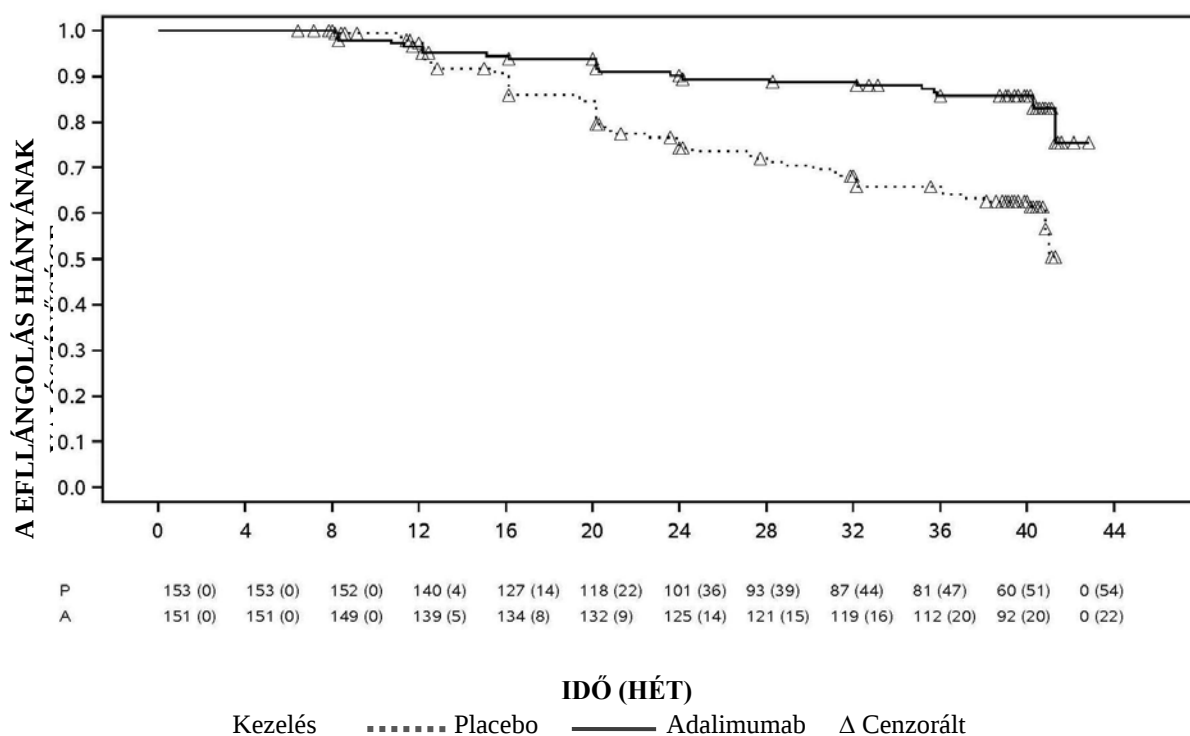
Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőséget és fizikális funkciót a HAQ-S és az SF 36 kérdőívekkel vizsgálták. Az adalimumab a placebóval összehasonlítva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást mutatott a HAQ-S összesített értékét illetően és az SF 36 Fizikális Komponens Érték [Physical Component Score (PCS)] tekintetében, a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig. Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőség és fizikai funkció javulást a 156 héten át tartó nyílt kiterjesztésű vizsgálat során nézték.

Nr-axSpA II klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA II klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszába (melynek során kéthetente egyszer 40 mg adalimumab -t adagoltak 28 héten keresztül), 673, olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő beteget vontak be (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 7,0 volt], akik nem megfelelően reagáltak legalább két NSAID-re, vagy nem tolerálták az NSAID-kezelést, illetve az ellenjavallt volt számukra. Ezeknél a betegeknek MR 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 folytatódó 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 végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknek a vizsgálat 68. hetéig nem lángholt fel a betegségük. A fellángolás definíciója az ASDAS $\geq 2,1$ két egymást követő viziten, négy hét különbséggel. Az adalimumabbal kezelt betegeknek nagyobb arányának nem fordult elő a betegség fellángolása a kettős vak szakasz során, összehasonlítva a placebót kapókkal (70,4% vs. 47,1%, $p < 0,001$) (1. ábra).

1. ábra: A betegség fellángolásáig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék az Nr-axSpA II vizsgálatban



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 válasz a 68. héten	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a részleges remisszió	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c inaktív betegség	33,3%	57,2%***
A betegség részleges fellángolása ^d	64,1%	40,8%***

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)

^d A betegség részleges fellángolása definíció szerint az ASDAS értéke legalább 1,3; de kisebb, mint 2,1; két egymást követő vizit során.

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség, rendre $p < 0,001$ és $p < 0,01$ 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 psoriaticában szenvedő betegeken vizsgálaták 2 placebo-kontrollos vizsgálatban, a PsA I és PsA II vizsgálatban. A PsA I vizsgálat 24 hét időtartammal folyt, 313 felnőtt, nem szteroid gyulladáscsökkentőre nem reagáló beteg vett részt benne, akiknek kb. 50%-a metotrexatot 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 arthritis psoriaticára vonatkozó placebokontrollos vizsgálatokban
(betegek százaléka)

	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%***	-	-
ACR 50				
12. hét	4%	36%***	2%	25%***
24. hét	6%	39%***	-	-
ACR 70				
12. hét	1%	20%***	0%	14%*
24. hét	1%	23%***	-	-

*** p < 0,001 az adalimumab és placebo minden összehasonlítása esetén

* p < 0,05 az adalimumab és placebo minden összehasonlítása esetén

- 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 kiterjesztés 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 vakszakasz 24. hetében, amikor a betegek vagy adalimumabot, vagy placebót kaptak, és a 48. héten, amikor minden beteg nyílt elrendezésben adalimumabot kapott. A kiértékeléshez distalis interphalangealis ízületeket magában foglaló módosított teljes Sharp pontértéket (modified Total Sharp Score – mTSS) használtak, amely nem azonos a rheumatoid arthritisben használt teljes Sharp pontértékkel (TSS).

Az adalimumab a placebohoz képest csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziós rátáját, 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 kiindulási időszaktól a 48. hétig radiológiai progressziót nem mutató betegek (N = 102) 84%-a a 144. hétig továbbra sem mutatott radiológiai progressziót. Az adalimumabbal kezelt betegek fizikális funkciója a placebohoz képest az egészségfelmérő kérdőív (HAQ) és a Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey – SF 36) skála alapján a 24. héten statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. A jobb fizikális funkció a nyílt elrendezésű kiterjesztés vizsgálat során is fennmaradt egészen a 136. hétig.

Psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , 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. Tizenhathetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI pontszám-javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33 héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újra randomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot 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 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 dóziséig emelték, vagy egy 80 mg-os adalimumabkezdő 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 (Physician's Global Assessment) pontszám az „enyhétől” (< 1%) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes Fázis 2 és Fázis 3 psoriasis vizsgálatban résztvevő 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 16. és 17. táblázat).

16. táblázat
Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat
hatásossági eredmények a 16. héten

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

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

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

17. 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 kontroll elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest $< \text{PASI } 50$ választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben ($p < 0,001$). Azok közül a betegek közül, 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 Study 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, „tiszta” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapszusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan 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 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 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%) érték 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 placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos-súlyos köröm psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg adalimumab-ot 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
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 tisztá/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 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 suppuratívában (HS) szenvedő felnőtt betegeknek értékelték randomizált, kettős, placebokontrollos vizsgálatban, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS-I és HA-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 periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisu placebót 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 periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo 12-35. hétig). Az

A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegek a B periódusban 40 mg adalimumabot kaptak minden héten.

A HS-II (PIONEER II) vizsgálat 326 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót 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 periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo a 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegeknek a B periódusban is placebót adtak.

A HS-I és HS-II vizsgálatban részt vevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, meghosszabított vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Az átlagos expozíció minden, 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 betegeknek a placebót kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS-II vizsgálatban résztvevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztalták a HS-sel összefüggő bőrfájdalom klinikailag jelentős csökkenését (lásd 19. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

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

	HS I vizsgálat		HS II vizsgálat	
	Placebo	Adalimumab 40 mg hetente	Placebo	Adalimumab 40 mg hetente
Hidradenitis suppurativa klinikai válasz (HiSCR)^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30%-os bőrfájdalom csökkenés	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

^a Az összes randomizált betegnél.

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

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

A bőr-specifikus egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkező számottevő javulást mutattak ki a placebohoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez képest a Dermatológiai Élet Minőség

Index-szel (DLQI; HS-I és HS-II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a Kezelési Elégedettségi Kérdőív – gyógyszerelés részével (TSQM, HS-I és HS-II vizsgálatok) és a fizikai egészségben az SF-36 fizikai 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 gyakorisága kéthetenkéntre csökkent, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 20. táblázat).

20. táblázat

A HiSCR-t elérő betegek aránya a 24. és 36. héten a heti adalimumab adagolás megváltoztatása után a 12. héten

	Placebo (kezelés megszakítva) N = 73	Adalimumab 40 mg minden 2. héten N = 70	Adalimumab 40 mg hetente N = 70
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a 12. hét után

^b Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének protokollban meghatározott kritériumainak, 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%, míg a 96. héten 65,1% volt. A 96 héten keresztül heti 40 mg-mal folytatott hosszabb távú adalimumab-kezelés nem tárt fel új biztonságossági eredményeket.

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 hatékonyságát több mint 1500, közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] $\geq 220 - \leq 450$) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok 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) értékelt. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg 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 értékelt. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be 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 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 válasz indukciója
(a betegek százaléká)

	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 dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) 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 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
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 mellett 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 vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegségspecifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket a véletlenszerűen az adalimumab 80/40 mg, illetve adalimumab 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebocsoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Colitis ulcerosa

Az adalimumab többszörös adagjának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közepesen súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél (Mayo pontszám 6-12, endoszkópos alpontszám 2-3) ranandomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban.

Az UC-I vizsgálatban 390, korábban TNF-antagonista kezelésben nem részesült beteget randomizáltak 3 csoportba: az egyik csoport a 0. és 2. héten placebót kapott, a másik csoport a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg adalimumabot, míg a harmadik csoport a 0. héten 80 mg, a 2. héten pedig 40 mg adalimumabot kapott. A 2. hét után a betegek mindkét adalimumab karon 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 (18% szemben 9%-kal, $p = 0,031$) és az UC-II vizsgálatban (17% szemben 9%-kal, $p = 0,019$). 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
UC-II vizsgálatban a klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya gyógyulás aránya
(betegek százalékában)

	Placebo	Adalimumab 40 mg kéthetente
52. hét	N = 246	N = 248
Klinikai válasz	18%	30%*
Klinikai remisszió	9%	17%*
Nyálkahártya gyógyulás	15%	25%*
Szteroid-mentes remisszió legalább 90 napig ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. és 52. hét		
Fenntartott válasz	12%	24%**
Fenntartott remisszió	4%	8%*
Fenntartott 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 csökkenése vagy az abszolút RBS-érték 0 vagy 1;

* $p < 0,05$ adalimumabbal versus placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,001$ adalimumabbal versus placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

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

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

Az UC-II vizsgálatban résztvevő betegek kb. 40%-ánál a korábbi TNF-elleni kezelés (infliximab) 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 résztvevő betegeknek lehetőségük volt átlépni egy nyílt, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba (UC-III). Három év adalimumab-kezelést követően a betegek 75%-a (301/402) maradt klinikai remisszióban a részleges Mayo pontszám alapján.

Hospitalizációs arányok

Az UC-I és UC-II vizsgálatok 52 hete alatt alacsonyabb hospitalizációs arányokat (bármely okból bekövetkező hospitalizációt és az UC-vel összefüggő hospitalizációt) figyeltek meg az adalimumab-kezelésben részesülő karon, mint a placebo-karon. Az adalimumab-kezelési csoportban a bármely okból bekövetkező hospitalizáció értéke 0,18/betegév volt, ezzel szemben a placebocsoportban 0,26/betegév volt. Az UC-vel összefüggő hospitalizáció 0,12/betegév volt az adalimumab-kezelési csoportban, és 0,22/betegév volt placebocsoportban.

Életminőség

Az UC-II vizsgálatban az adalimumab-kezelés a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) pontszám javulását eredményezte.

Uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknek (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárásra kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebótt 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 immunsuppresszív 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. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő 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 eredménytelensége” 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 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 betegeknek, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 24. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 2. ábra).

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

Elemzés kezelés	N	Eredmény- telenség N (%)	Eredménytelen- ségig eltelt idő középértéke (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.

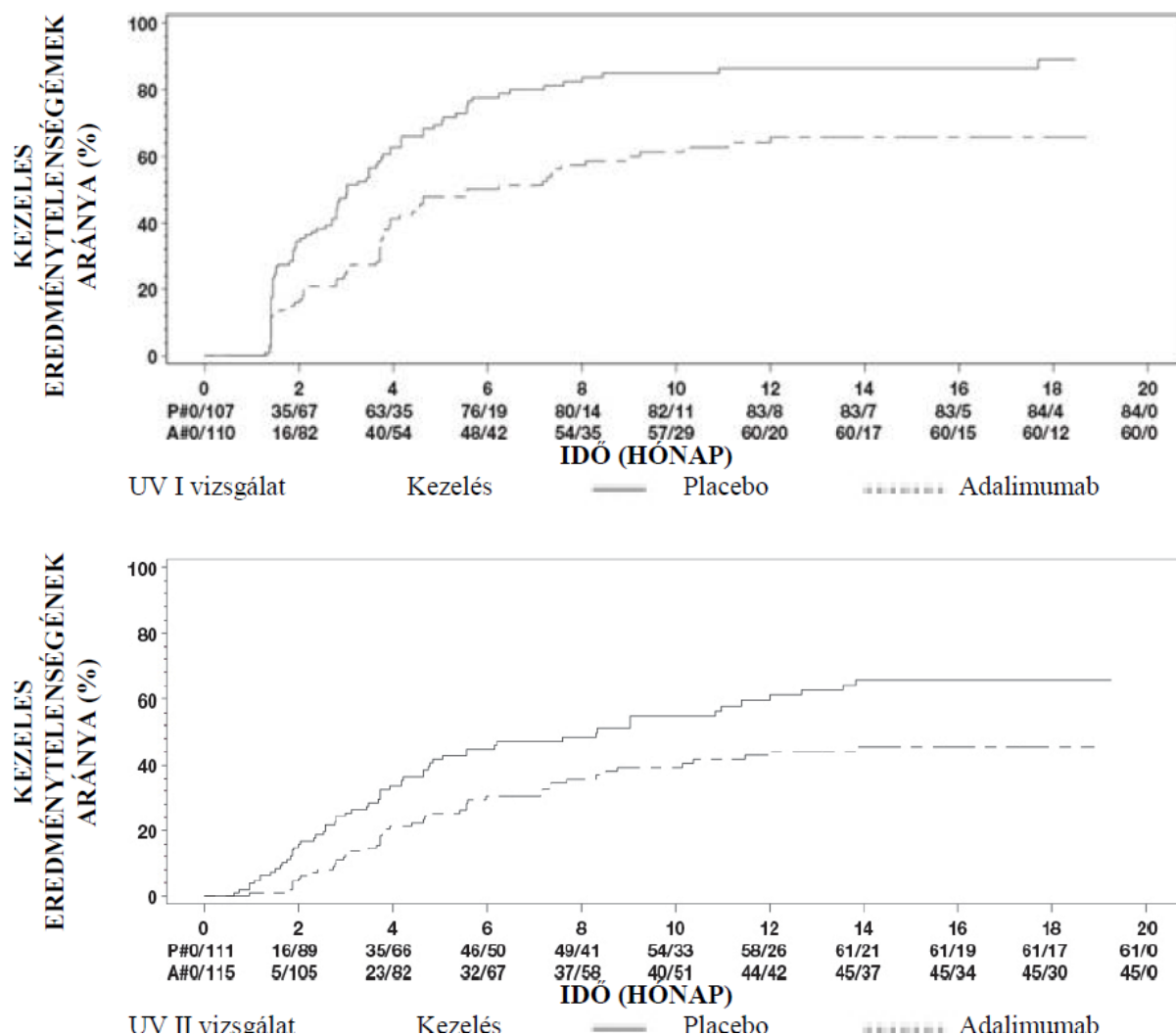
^a Az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve.

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

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

2. ábra

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



Megjegyzés: P# = Placebo (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma); A# = Adalimumab (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma).

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

Az UV I és UV II vizsgálat nem-kontrollos, 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 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. 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 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-kezelés során adalimumab-ellenes antitestek képződhetnek. 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 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 gyermekben. A nyílt elrendezésű bevezető fázisban (open-label lead in phase, OL LI) a betegeket két csoportba sorolták: MTX-tal (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 gyógyszer alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és/vagy prednizolont ($\leq 0,2$ mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap) kaptak. Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m^2 , legfeljebb 40 mg adalimumabot kapott kéthetente 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, közepes, illetve legnagyobb dózist a 25. táblázat mutatja.

25. táblázat

A betegek megoszlása az életkor szerint és az OL LI szakaszban kapott adalimumab dózis

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

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten 24 mg/m^2 , 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.

26. táblázat
Pediátriai ACR 30 válasz a JIA vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		Nem-MTX-tal kezelt	
Szakasz				
OL-LI, 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági végpontok				
Kettős vak, 32 hét	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32 hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt medián időtartam	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA II

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyet 32 olyan gyermek bevonásával végeztek (életkoruk 2 - < 4 év vagy 4 év és afeletti, testtömegük < 15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos aktív JIA-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-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. héten (n = 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), 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 vakszakaszt 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 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 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 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), 40 mg/kg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak két hetente vagy 0,1-0,4 mg/kg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több 0,8 mg/kg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a két hetente 0,4 mg/kgadalimumabbal vagy metotrexáttal kezelt betegek.

27. táblázat
Gyermekekori plakkos psoriasis hatásossági eredmények a 16. héten

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg 2 hetente 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 vs. MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

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 (pl. 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 válaszerőteljesítések hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak vizsgálatához: 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 legfeljebb 52 hétig tudták fenntartani új biztonsági esemény nélkül.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Az adalimumab-bal nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy 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 betegeknél, azonos vagy gyakoribb adagolás mellett (lásd 5.2 pont).

Gyermekekori Crohn-betegség

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

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

A 4. héten a betegeket testtömegük alapján Alacsony dózisu vagy Standard dózisu fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (28. táblázat).

28. táblázat
Fenntartó kezelési séma

Beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg 2 hetente	20 mg 2 hetente
≥ 40 kg	20 mg 2 hetente	40 mg 2 hetente

Hatásossági eredmények

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

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 29. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 30. táblázat tartalmazza.

29. táblázat
Gyermekekori CD vizsgálat
PCDAI klinikai remisszió és válasz

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

* p-érték a standard dózis versus az alacsony dózis összehasonlítása esetén.

30. táblázat
Gyermekekori CD vizsgálat
Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula remisszió

	Standard dózis 40/20 mg 2 hetente	Alacsony dózis 20/10 mg 2 hetente	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 vizsgálo 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 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-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is.

A gyermekekori 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.

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos - súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és 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 adalimumabkezelésre 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 placebot 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 adalimumabkezelést: a 0. héten és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) indukciós dózissal kezdve.

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

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

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

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió (PMS ≤ 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, a nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás alpontszám ≤ 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 (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 lévőknél	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente ^b Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente ^c Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó 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 ≥ 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: Feltáráó 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 válasz PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Adalimumab^d legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31	Adalimumab^e legfeljebb 40 mg hetente N = 31
Klinikai remisszió PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinikai válasz PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten ^b Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten ^c Nem tartalmazza az adalimumab nyílt indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten ^d Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente ^e Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente 1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten 2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat 3. megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket randomizáltak ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették		

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

Életminőség

A kiindulási értékhez képest klinikailag jelentős javulást figyeltek meg az IMPACT III és a WPAI (gondozói munka produktivitás és aktivitásromlás) pontszámokban az adalimumabbal kezelt csoportoknál. Az adalimumabbal kezelt csoportoknál a növekedési sebesség klinikailag jelentős mértékű növekedését (javulását) figyelték meg a kiindulási értékhez képest és a testtömeg-index klinikailag jelentős növekedését (javulását) a kiindulási értékhez képest azoknál az alanyoknál, akik a nagy, hetente adott legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózist kapták.

Gyermekekori uveitis

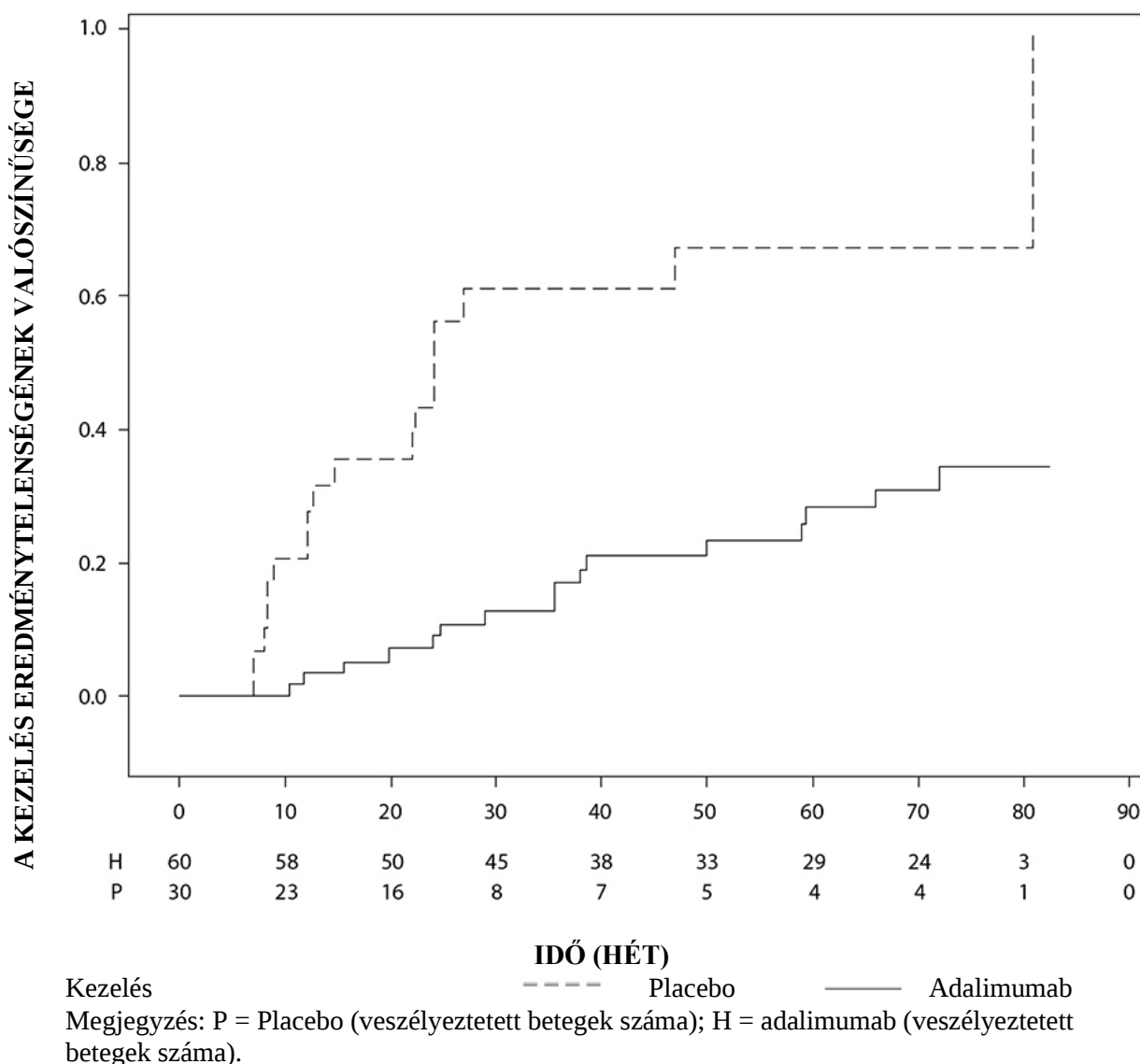
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 – <18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrolllos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, 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 házárd érték mutatja ($HR = 0,25$ [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

3. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban



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 részarányos 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 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 koncentráció csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

A kéthetente 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózis subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknek, akiknek életkora 4 – 17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20.-tól a 48. hétig mért értékek) szérumban a koncentráció értéke $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták, míg $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) a kiegészítő metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknek, akiknek életkora 2 - < 4 vagy 4 év és afeletti, testtömege < 15 kg volt és 24 mg/m² dózissal 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 arthritisben szenvedő betegeknek, akik 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózissal 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 együttadott 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 spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeknek 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 plazma-koncentráció átlagértéke 5 µg/ml volt a kéthetente 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek, akik 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) dózissal 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 suppurativában szenvedő felnőtt betegeknek az adalimumab 160 mg-os telítő adagja 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 enthetitis asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. HS-ben szenvedő serdülőknél az ajánlott adag 40 mg minden második héten. Mivel az adalimumab expozícióját a testméret befolyásolhatja, a nagyobb testtömegű serdülőknél, vagy azoknál, akik nem megfelelően reagáltak a kezelésre, előnyös lehet, a dózis heti 40 mg-os, felnőtt adagra való növelése.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 µg/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 µg/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

Közepesen súlyos-súlyos Crohn-betegségben szenvedő gyermekkorú betegeknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban Standard dózissal (40/20 mg minden második héten) vagy Alacsony dózissal (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag (±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 (±SD) maradék szérum adalimumab-koncentráció a Standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ µg/ml, míg az Alacsony dózissal kezelt betegeknél $3,5 \pm 2,2$ 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 (±SD) szérum 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 ulcerosában szenvedő betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg 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 ulcerosában szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

A colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél subcutan adott, testtömeg-alapú, kéthetente 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) adagolás esetén az átlagos minimális egyensúlyi állapotú szérum 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 (± SD) minimális egyensúlyi állapotú szérum adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 5,60$ mikrogramm/ml volt az 52. héten.

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 µg/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

Az adalimumab expozícióját gyermekeknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthetitis 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 rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

Dózis-hatás összefüggés gyermekeknél

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 koncentrációja, 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 psoriasisban szenvedő gyermekeknél a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéke emelkedett növekvő adalimumab-koncentráció mellett, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 µg/ml (95%-os CI 0,4-47,6 illetve 1,9-10,5) volt.

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján 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 vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/kg illetve 100 mg/kg dózisú adalimumabot adtak 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 rágcső TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágcsőknél neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-citrát,
citromsav-monohidrát,
hisztidin,
hisztidin hidroklorid-monohidrát,
szorbitol,

poliszorbát 20,
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

42 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában az Imraldi előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll legfeljebb 25 °C-on, maximum 28 napig tárolható. A fecskendőt vagy az injekciós tollat fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 28 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

0,8 ml oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) merev tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel, (klórbutil) gumi dugattyúval, dugattyú rúddal, biztonsági hüvellyel védett hengerrel és ujjtámasztó gyűrűvel, a beteg általi alkalmazásra.

Csomagolási egységek:

- 1 előretöltött fecskendő 2 alkoholos törlőkendővel
- 2 előretöltött fecskendő egy-egy alkoholos törlőkendővel
- 4 előretöltött fecskendő egy-egy alkoholos törlőkendővel
- 6 előretöltött fecskendő egy-egy alkoholos törlőkendővel

Imraldi 40 mg oldatos injekció, előretöltött injekciós tollban

0,8 ml oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött tollban a beteg általi alkalmazásra, amely egy darab előretöltött fecskendőt tartalmaz. Az injekciós injekciós tollban található fecskendő I. típusú üvegből készült, és merev tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel, (klórbutil) gumi dugattyúval rendelkezik.

Csomagolási egységek:

- 1 előretöltött injekciós toll 2 alkoholos törlőkendővel
- 2 előretöltött injekciós toll egy-egy alkoholos törlőkendővel
- 4 előretöltött injekciós toll egy-egy alkoholos törlőkendővel
- 6 előretöltött injekciós toll egy-egy alkoholos törlőkendővel

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. augusztus 24.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. április 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imraldi 40 mg/0,8 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

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

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 20,0 mg szorbitolt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

Az Imraldi metotrexáttal kombinálva az aktív 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, DMARDS). Az Imraldi 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

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

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Imraldi 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 (HS)

Az Imraldi 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

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

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

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

Gyermekekori uveitis

Az Imraldi 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

Imraldi-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas az Imraldi indikációs listájában szereplő betegségek diagnosztikájában és kezelésében. Javasolt, hogy a személyek az Imraldi-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). Az Imraldi-val kezelt betegeknek Betegkártyát fognak adni.

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

Az Imraldi-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

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

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

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

A 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 betegeknel ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Enthesitis asszociált arthritis

Az Imraldi ajánlott adagja enthesitis asszociált arthritisben szenvedő 6 éves éves kor feletti betegeknel a testtömegetől függ (2. táblázat). Az Imraldi-t minden második héten subcutan injekció formájában.

2. táblázat: Az Imraldi dózisa enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknel

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

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

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Imraldi ajánlott adagja gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő, 4 és 17 éves kor közötti betegeknel a testtömegetől függ (3. táblázat). Az Imraldi-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: Az Imraldi dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknel

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	A kezdő adag 20 mg, amelyet minden második héten 20 mg követ a kezdő dózis utáni egy héttel kezdve
≥ 30 kg	A kezdő adag 40 mg, amelyet minden második héten 40 mg követ a kezdő dózis után egy héttel kezdve

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

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

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

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

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

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat adalimumabbal hidradenitis suppurativában szenvedő serdülőknél. Az adalimumab adagolását ezeknél a betegeknel farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

Az Imraldi ajánlott adagja a 0. héten 80 mg, amit első héttől kezdve 40 mg subcutan adott injekció követ minden 2. héten.

Azoknál a serdülőkorú betegeknel, akik nem megfelelően reagálnak a kéthetente adagolt 40 mg Imraldi kezelésre, megfontolandó az Imraldi adagját heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Szükség esetén folytatható az antibiotikum szedése az Imraldi kezelés alatt. Imraldi kezelés alatt javasolt, hogy a beteg naponta alkalmazzon helyi fertőtlenítő lemosót a HS léziókon.

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

Amennyiben a kezelés megszakadt, az Imraldi szükség szerint újra alkalmazható.

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

Az Imraldi-nak ebben az indikációban 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nincs releváns alkalmazása.

Gyermekekori Crohn-betegség

Az Imraldi ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő, 6 és 17 éves kor közötti betegeknél a testtömegtől függ (4. táblázat). Az Imraldi-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: Az Imraldi 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, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten	40 mg minden második héten

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet az adag:

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

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

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

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

Az Imraldi ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6 és 17 éves kor közötti betegeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). Az Imraldit subcutan injekció formájában kell beadni.

5. táblázat: Az Imraldi dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

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

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

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

Az Imraldinak 6 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Imraldi más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori uveitis

Az Imraldi ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegetől függ (6. táblázat). Az Imraldi-t subcutan injekció formájában alkalmazzák.

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

6. táblázat: Az Imraldi 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

Az Imraldi-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. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az adalimumab telítő adagjának 6 évnél fiatalabb gyermekek esetén történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

Az adalimumabnak 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).

Vese- és/vagy májkárosodás

Ezen betegpopulációkban nem állnak rendelkezésre adatok az adalimumabra vonatkozóan, így dózisirajavaslát nem tehető.

Az alkalmazás módja

Az Imraldi subcutan injekció formájában kerül beadásra. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegtájékoztatóban található.

A teljes 40 mg-os adag beadása a rendelkezésre álló 40 mg-os előretöltött fecskendővel és 40 mg-os előretöltött injekciós tollal lehetséges.

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

Fertőzések

A TNF-antagonistákkal kezelt betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért az Imraldi-val 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.

Imraldi-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. 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, az Imraldi-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szorosán monitorozni kell azokat a betegeket, akiknél az Imraldi-val való kezelés alatt alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki az Imraldi-val való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvosnak különös gonddal kell mérlegelnie akkor amikor az Imraldi adása mellett dönt olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunosuppresszív 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 pneumoniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

Imraldi-val kezelt betegeknel tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását. A bejelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) eseteket tartalmaztak.

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

Ha a diagnózis aktív tuberculosis, az Imraldi-kezelést nem szabad elkezdni (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 az Imraldi alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Imraldi-kezelés indítása előtt az antituberkulotikus profilaktikus kezelést azoknál a betegeknel 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 betegeknel. Egyes betegeknel, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, az adalimumab-kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki.

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

Egyéb opportunist fertőzések:

Az adalimumabbal kezelt betegeknel opportunist fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknel nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késlekedését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknel, 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 az Imraldi adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknel 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 betegeknel (azaz a felszíni antigén pozitív) a hepatitis B reaktiválódása fordult elő, amennyiben TNF-antagonista (köztük adalimumab)-kezelésben részesültek. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. Az Imraldi-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.

Az Imraldi 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 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 az Imraldi adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinizációs betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinizációs 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 Imraldi-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinizációs betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni az Imraldi adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinizációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni az Imraldi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs 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 anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, az Imraldi 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. 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 arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése $\leq$ 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 lymphoma eseteket észleltek. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenikus T-sejtes lymphoma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin adalimumabbal történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki az Imraldi-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 PUVA-kezelést kaptak, az Imraldi-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 kontrollesoortban. 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 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 Imraldi-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). Az Imraldi-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 *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogyha lehetséges, a gyermekkorú betegeknel az adalimumab-kezelés megkezdése előtt 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 betegeknel. Az Imraldi-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. Az Imraldi kontraindikált a közepesen súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). Az Imraldi-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

Az Imraldi-val való kezelés során auto-antitestek képződése előfordulhat. Az adalimumab hosszútávú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha az Imraldi alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni az Imraldi adását (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 kombinált 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 potencionális gyógyszerkölcsonhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során adalimumabbal kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Imraldi-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szoroson monitorizálni kell és megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt arthrolasztikán 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 %). 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 20 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként. A ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában (HFI) szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik.

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva reumatoid 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 Imraldi és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttadása” c. fejezetét).

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

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 Imraldi-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagyszámú (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, reumatoid 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 vizsgáltak. 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 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.

Majmokkal 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 gátló 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. a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások nem várhatóak. 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 Imraldi csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Imraldi 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 és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban hidradenitis suppuratívában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollós vizsgálatok, amelyek során 6089 beteg részesült adalimumab-kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollós 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).

Súlyos haematologiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisációs betegségek néhány esete, lupus erythematodes, lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens-Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 7. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások vannak szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$), ritka ($\geq 1/10,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

7. táblázat
Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumóniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumóniát is)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, 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), opportunistá fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹⁾
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalis sejtes 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	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹⁾
	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydration
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypesthesiát is), migraine, 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, a szem környéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, 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

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis hepatitis B 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 is),
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist) ¹⁾ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az eczemát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson-szindróma ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma 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 reakciót (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás
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	Sebgyógyulási zavar

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

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán beszámolókat is beleértve.

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

Uveitis

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Beadást követő helyi reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegek 12,9 %-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo- vagy 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 beteg-évenként 1,51 volt, míg beteg-évenként 1,46 volt a placebo és az aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában. 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 beteg-évenként az adalimumabot kaptak csoportjában, míg 0,03 volt beteg-évenként a placebóval és az aktív kontroll 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 extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosiss megbetegedések többsége a kezelés első 8 hónapjában következett be és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

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

Az adalimumab hatásait közepesen vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) míg az 3444 fős kontrollcsoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt. (A kezelés medián időtartama az adalimumab-csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os 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 kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztés vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A forgalomba hozatal után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok spontán bejelentett gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év – a lymphomákat és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva. Az utóbbiak 1000 beteg-kezelési évre számított spontán bejelentett gyakorisága (sorrendben) 0,2, illetve 0,3 (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 kezelték 11,9%-ánál, míg a placebo és aktív kontroll 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 lupus-szerű 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 a GPT (ALAT)-nak a normálérték felső határának legalább háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelték 3,7%-ánál, míg a kontroll kezelést 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 kontroll kezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál az GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának legalább háromszorosára emelkedett. A legtöbb GPT (ALAT)-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 2 - < 4 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának legalább háromszorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-nak a normálérték felső határának legalább háromszorosára történő emelkedése az adalimumab-bal kezelt betegek 0,9%-ánál, a kontroll kezelés mellett is a kezelt betegek 0,9 %-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatban két, testsúlyra 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, a GPT (ALAT) a normálérték felső határának legalább háromszorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-nek a normálérték felső határának legalább háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8 %-ánál, a kontroll kezelés mellett is a betegek 1,8 %-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő pediátriai betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT (ALAT)-szintnek a normálérték felső határának legalább háromszorosára való emelkedése.

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

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (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, a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának legalább háromszorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4 %-ánál, a kontroll kezelés mellett a betegek 2,4 %-ánál fordult elő.

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

A klinikai vizsgálatokban a magasabb GPT-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-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinált 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

Az Imraldi 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 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 akut fázis fehérjék (C reaktív protein-CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet 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 vizsgálatai 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 jól kontrollált vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közepesen súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és 18 évesnél 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 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, melynek során kéthetente 40 mg adalimumabot/metotrexátot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebben a vizsgálatban 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) reumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszak 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 ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 válasz 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 adalimumab-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 8. táblázatban.

8. táblázat
ACR válasz placebokontrollos vizsgálatokban
(betegek százalékos aránya)

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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 hónap	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 hónap	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 hónap	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 hónap	-	-	-	-	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

- Nem értelmezhető

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) 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. A minden második héten 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-as választ értek el mint a placebóval és a terápiával kezelték ($p < 0,001$).

Az RA I-IV vizsgálatban, az adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20-as és 50-es 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 kombinált 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
(betegek százalékos aránya)

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 kombinált terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

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

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

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az 542 betegből, akiket 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 < 2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20,6 % és adalimumab monoterápiában részesült 23,4% beteggel. Az adalimumab/metotrexát kombinált 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 mérsékelt-súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$). Az eredetileg adalimumab monoterápiára vagy adalimumab/methotrexát 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 radiológiai értékeltek és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eroziós 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 radiológiai 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 radiológiai 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.

10. 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)	p-érték
Teljes Sharp pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziós 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 score változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

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

11. 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 pont	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziós pont	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 pont	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinált 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

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított total Sharp pont változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinált 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 pont átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát monoterápiára, adalimumab monoterápiára és adalimumab/metotrexát kombinált 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 Egészség felmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és jól kontrollált vizsgálatban megvizsgálták az egészség-függő 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 kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fenntartható volt. 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 kombinált 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 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 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 kettősvak 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. Tizenhathetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75 %-os PASI pontszám-

javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33 héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újra randomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53 %-a) a „súlyosig” (41 %) és a „nagyon súlyosig” (6 %) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a metotrexátéval és a placeboéval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebo, 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 adalimumabkezdő 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 (Physician's Global Assessment) pontszám az „enyhétől” (< 1%) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes Fázis 2 és Fázis 3 psoriasis vizsgálatban résztvevő 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 12. és 13. táblázat).

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

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

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

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

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

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

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

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

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

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

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28 %-ánál „a megfelelő kontroll elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest $< \text{PASI } 50$ választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknél észlelt 5 %-kal szemben ($p < 0,001$). Azok közül a betegek közül, 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 Study 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 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 kezdődózist 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 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 adalimumab-ot 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 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
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 tisztta/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.

Felnőttkori hidradenitis suppurativa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos - súlyos aktivitású hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős, placebokontrollos vizsgálattal, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS-I és HA-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 periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót 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 periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegek a B periódusban 40 mg adalimumabot kaptak minden héten.

A HS-II (PIONEER II) vizsgálat 326 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót 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 periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo a 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegeknek a B periódusban is placebót adtak.

A HS-I és HS-II vizsgálatban részt vevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, meghosszabított vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Az átlagos expozíció minden, 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 betegeknek a placebót kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS-II vizsgálatban résztvevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztalták a HS-sel összefüggő bőrfájdalom klinikailag jelentős csökkenését (lásd 15. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

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

	HS I vizsgálat		HS II vizsgálat	
	Placebo	Adalimumab 40 mg hetente	Placebo	Adalimumab 40 mg hetente
Hidradenitis suppurativa klinikai válasz (HiSCR)^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 %-os bőrfájdalom csökkenés	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

^a Az összes randomizált betegnél.

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

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

A bőr-specifikus egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkező számottevő javulást mutattak ki a placebóhoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez képest a Dermatológiai Élet Minőség Index-szel (DLQI; HS-I és HS-II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a Kezelési Elégedettségi Kérdőív – gyógyszerelés részével (TSQM, HS-I és HS-II vizsgálatok) és a fizikai egészségben az SF-36 fizikai 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 gyakorisága kéthetenkéntire csökkent, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 16. táblázat).

16. táblázat

A HiSCR-t elérő betegek aránya a 24. és 36. héten a heti adalimumab adagolás megváltoztatása után a 12. héten

	Placebo (kezelés megszakítva) N = 73	Adalimumab 40 mg minden 2. héten N = 70	Adalimumab 40 mg hetente N = 70
24. hét	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. hét	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a 12. hét után

^b Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének protokollban meghatározott kritériumainak, 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%, míg a 96. héten 65,1 % volt. A 96 héten keresztül heti 40 mg-mal folytatott hosszabb távú adalimumab-kezelés nem tárt fel új biztonságossági eredményeket.

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 %).

Felnőttkori Crohn-betegség

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát több mint 1500, közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] $\geq 220 - \leq 450$) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, 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) értékelt. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg 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 értékelt. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be 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 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 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 dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) 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 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
A klinikai remisszió és válasz fenntartása
(betegek százalékos aránya)

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

Felnőttkori uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknél (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárásra kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebótt 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 immunsuppresszív 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. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő 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 eredménytelensége” 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 betegeknek, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 19. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 1. ábra).

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

Elemzési kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt idő középértéke (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.

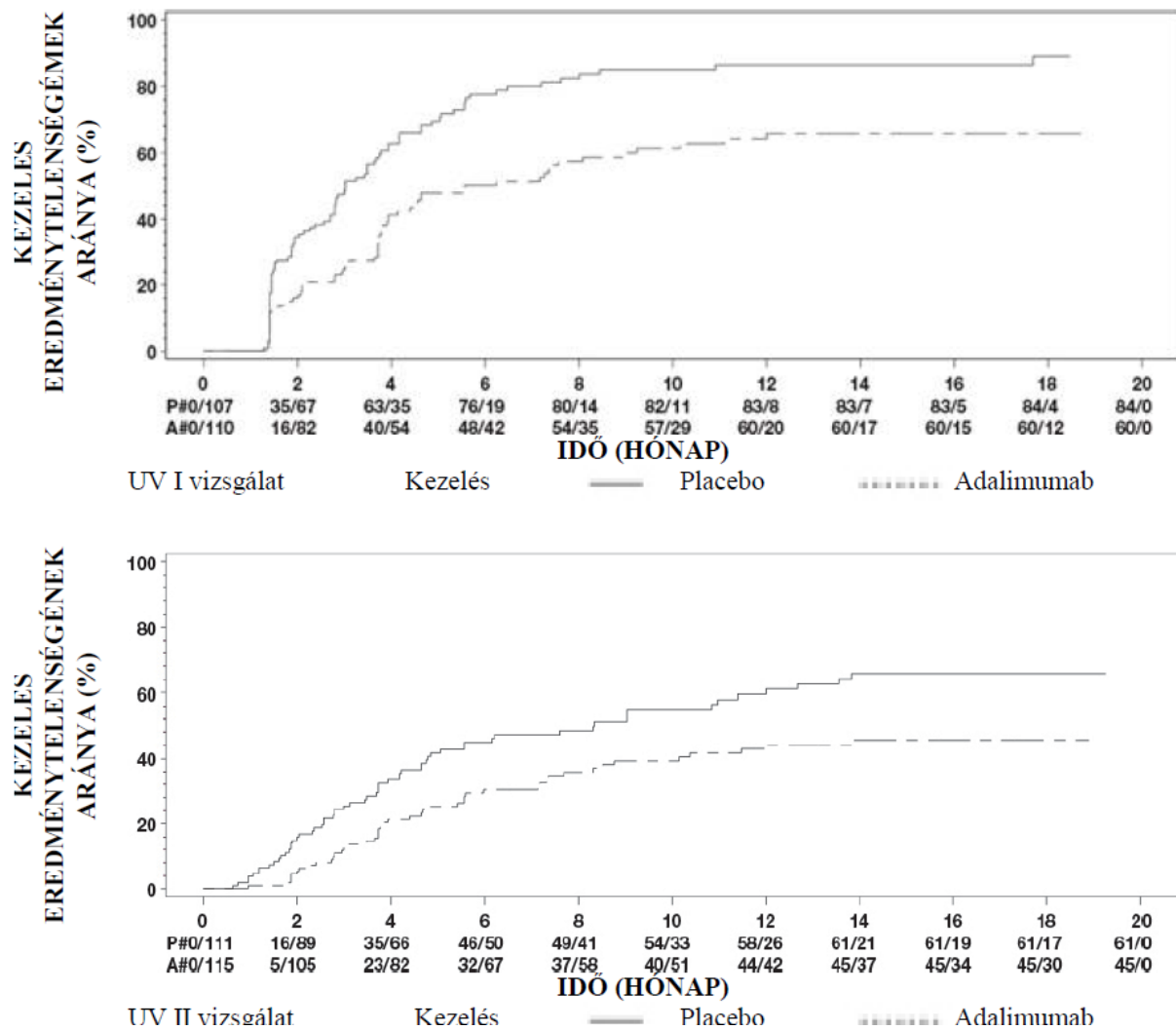
^a Az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve.

^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 kontrolllos, 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 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. 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 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-kezelés során adalimumab-ellenes antitestek képződhetnek. 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 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 gyermekben. A nyílt elrendezésű bevezető fázisban (open-label lead in phase, OL LI) a betegeket két csoportba sorolták: MTX-tal (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 gyógyszer alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és/vagy prednizolont ($\leq 0,2$ mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap) kaptak. Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m^2 , legfeljebb 40 mg adalimumabot kapott kéthetente 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, közepes, illetve legnagyobb dózist a 20. táblázat mutatja.

20. táblázat

A betegek megoszlása az életkor szerint és az OL LI szakaszban kapott adalimumab dózis

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

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten 24 mg/m^2 , 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		Nem-MTX-tal kezelt	
Szakasz				
OL-LI, 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági végpontok				
Kettős vak, 32 hét	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32 hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt medián időtartam	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA II

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyet 32 olyan gyermek bevonásával végeztek (életkoruk 2 - < 4 év vagy 4 év és afeletti, testtömegük < 15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos aktív JIA-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-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. héten (n = 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), 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 vakszakaszt 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 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 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 psoriasisban szenvedő 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), 40 mg/kg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak kéthetente vagy 0,1-0,4 mg/kg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több 0,8 mg/kg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a két hetente 0,4 mg/kgadalimumabbal vagy metotrexáttal kezelt betegek.

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

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg 2 hetente 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 vs. MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

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 (pl. 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 válaszerőértékek hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak vizsgálatához: 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 legfeljebb 52 hétig tudták fenntartani új biztonsági esemény nélkül.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Az adalimumab-bal nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy 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 betegeknél, azonos vagy gyakoribb adagolás mellett (lásd 5.2 pont).

Gyermeckori Crohn-betegség

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

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

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

23. táblázat
Fenntartó kezelési séma

Beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg 2 hetente	20 mg 2 hetente
≥ 40 kg	20 mg 2 hetente	40 mg 2 hetente

Hatásossági eredmények

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

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

24. táblázat
Gyermekekori CD vizsgálat
PCDAI klinikai remisszió és válasz

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

* p-érték a standard dózis versus az alacsony dózis összehasonlítása esetén.

25. táblázat
Gyermekekori CD vizsgálat
Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula remisszió

	Standard dózis 40/20 mg 2 hetente	Alacsony dózis 20/10 mg 2 hetente	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 immunuszuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgálo 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 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-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is.

A gyermekekori 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.

Gyermekek- és serdülőkoros colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos - súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és 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 adalimumabkezelésre 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 placebo-t 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 adalimumabkezelést: a 0. héten és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) indukciós dózissal kezdve.

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

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

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

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió (PMS ≤ 2 , és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) a 8. héten, és az FMS szerinti (Full Mayo Score) (meghatározva: Mayo-pontszám ≤ 2 , és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) klinikai remisszió az 52. héten azoknál a betegeknél, akik a 8. héten PMS szerinti klinikai választ értek el. A PMS szerinti klinikai remisszió arányát a 8. héten az adalimumab kettős vak indukciós csoport mindegyikében lévő betegeknél a 26. táblázat mutatja be.

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

	Adalimumab^a legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N = 30	Adalimumab^{b, c} legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten N = 47
Klinikai remisszió	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten ^b Adalimumab 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten ^c Nem tartalmazza a nyílt elrendezésű adalimumab indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten 1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten 2. megjegyzés: A 8. héten hiányzó értékek esetén úgy tekintették, hogy a betegek nem teljesítették a végpontot		

Az 52. héten értékelték az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai választ (a Mayo Score ≥ 3 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez

képest) a 8. héten választ mutatóknál, a nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás alpontszám ≤ 1) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten remisszióban lévő 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 lévőknél	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente ^b Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente ^c Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó 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 ≥ 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 válasz PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Adalimumab^d legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31	Adalimumab^e legfeljebb 40 mg hetente N = 31
Klinikai remisszió PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinikai válasz PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten
^b Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten
^c Nem tartalmazza az adalimumab nyílt indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten
^d Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente
^e Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente
1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten
2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat
3. megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket randomizáltak ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették

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

Életminőség

A kiindulási értékhez képest klinikailag jelentős javulást figyeltek meg az IMPACT III és a WPAI (gondozói munka produktivitás és aktivitásromlás) pontszámokban az adalimumabbal kezelt csoportoknál. Az adalimumabbal kezelt csoportoknál a növekedési sebesség klinikailag jelentős mértékű növekedését (javulását) figyelték meg a kiindulási értékhez képest és a testtömeg-index klinikailag jelentős növekedését (javulását) a kiindulási értékhez képest azoknál az alanyoknál, akik a nagy, hetente adott legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózist kapták.

Gyermeckori uveitis

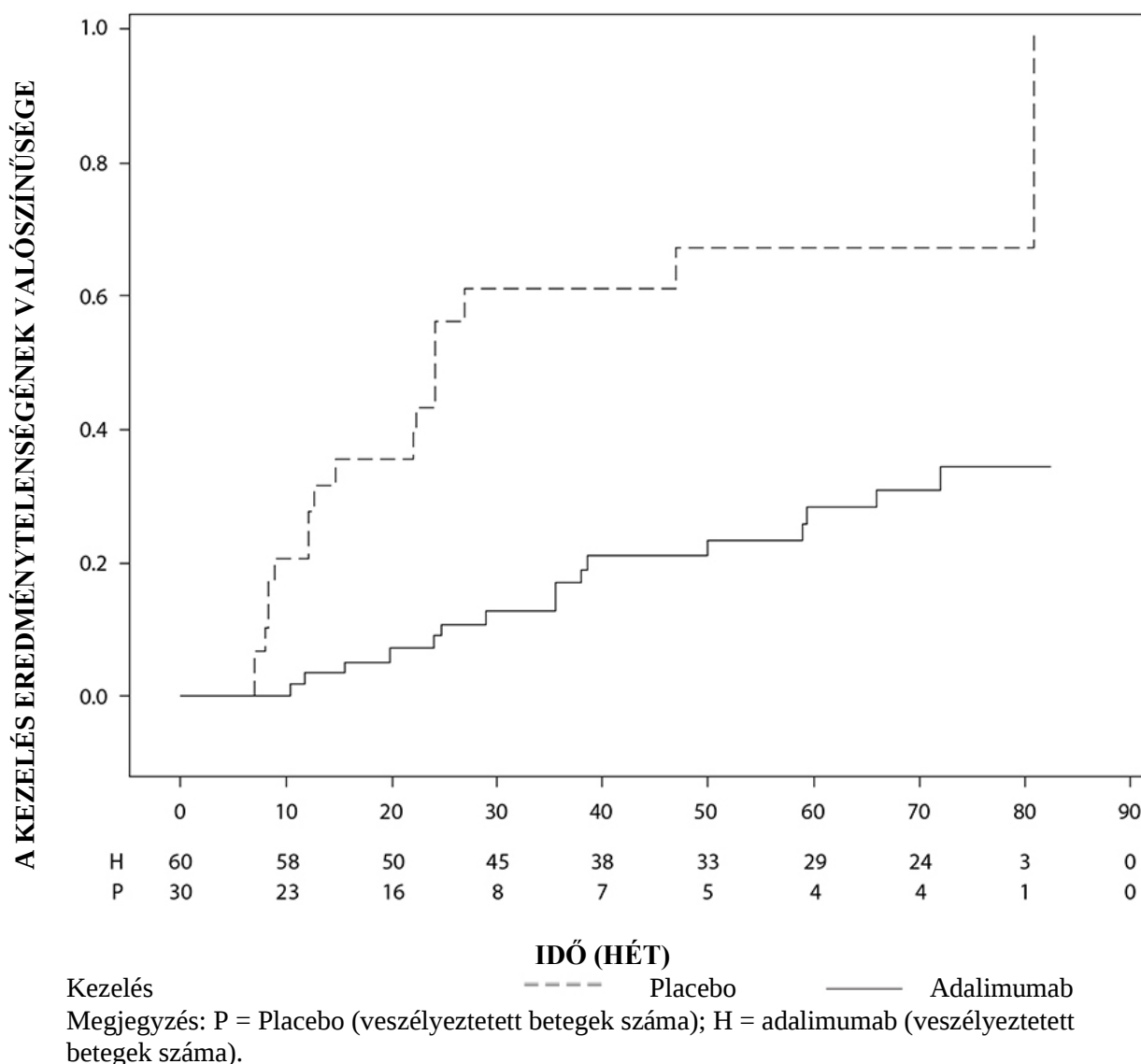
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 – <18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, 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 házárd 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) betegeknek, akiknek életkora 4 – 17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20.-tól a 48. hétig mért értékek) szérumban adalimumab koncentráció értéke $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták, míg $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) a kiegészítő metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknek, akiknek életkora 2 - < 4 vagy 4 év és afeletti, testtömege < 15 kg volt és 24 mg/m² dózissal 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 arthritisen szenvedő betegeknek, akik 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózissal 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 együttadott metotrexát nélkül alkalmazták és $11,8 \pm 4,3$ µg/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek, akik 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) dózissal 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.

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-betegségben szenvedő gyermekkori 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 dózissal (40/20 mg minden második héten) vagy Alacsony dózissal (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag ($\pm$ SD) maradék szérumban adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ µg/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 $10,6 \pm 6,1$ µg/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 $9,5 \pm 5,6$ µg/ml, míg az Alacsony dózissal kezelt betegeknél $3,5 \pm 2,2$ µg/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 $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, hetente) volt.

Az adalimumab expozícióját gyermekeknek 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 telítődózis 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

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 koncentrációja, 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 psoriasisban szenvedő gyermekeknél a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéke emelkedett növekvő adalimumab-koncentráció mellett, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 µg/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/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 (V_{ss}) 5-6 liter között változott, és az átlagos féleletidő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumban koncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknél 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 koncentrációja csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

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

A hidradenitis suppurativában szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 7-8 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-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 µg/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 µg/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

A colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél subcutan adott, testtömeg-alapú, kéthetente 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) adagolás esetén az átlagos minimális egyensúlyi állapotú szérumban 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 szérumban adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 5,60$ mikrogramm/ml volt az 52. héten.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknek a 80 mg-os telítő adag a 0. héten, melyet 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 betegeknek, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és több mint 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben és 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 vesekárosodásban szenvedő betegeknek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmokkal folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/kg illetve 100 mg/kg dózisú adalimumabot adtak 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 rágszáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágszálóknak neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-citrát,
citromsav-monohidrát,
hisztidin,
hisztidin hidroklorid-monohidrát,
szorbitol,
poliszorbát 20,
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 (2-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Imraldi 40 ml oldatos injekció egyszer használatos injekciós üvegben (I. típusú üveg) van, amely gumidugóval, rollnizott alumínium kupakkal és lepattintható védőlappal van lezárva.

2 dobozt tartalmazó csomagolás, mindegyikében:

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1216/009

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. augusztus 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. április 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Minden egyadagos, 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 40 mg adalimumabot tartalmaz.

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Minden egyadagos, 0,4 ml-es előretöltött injekciós toll 40 mg adalimumabot tartalmaz.

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

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer ismert hatású segédanyagot nem tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)
Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

Az Imraldi 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.

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

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

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

Az Imraldi metotrexáttal kombinálva az aktív 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, DMARDs). Az Imraldi 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

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

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

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

Az Imraldi-kezelés indikált az olyan, felnőttkori_súlyos axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél, akiknél az SPA-nak megfelelő röntgeneltérés nem mutatható ki, de a gyulladás objektív jelei emelkedett CRP-vel és/vagy MR vizsgálattal igazolhatók, és akik nem reagáltak megfelelően a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre (NSAID) vagy nem tolerálták azokat.

Arthritis psoriatica

Az Imraldi javasolt 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 sokízületi szimmetrikus altípusában szenvedő betegek körében (lásd 5.1 pont), valamint javítja a fizikális funkciót.

Psoriasis

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

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Imraldi 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)

Az Imraldi 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

Az Imraldi közepesen súlyos - 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

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

Colitis ulcerosa

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

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

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

Uveitis

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

Gyermekekori uveitis

Az Imraldi 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

Imraldi-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas az Imraldi indikációs listájában szereplő betegségek diagnosztikájában és kezelésében. Javasolt, hogy a személyek az Imraldi-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). Az Imraldi-val kezelt betegeknek Betegkártyát fognak adni.

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

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

Adagolás

Rheumatoid arthritis

Az Imraldi javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt az Imraldi-val való kezelés ideje alatt.

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

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél a minden második héten alkalmazott 40 mg Imraldi-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 kezeléssel belül elérhető. Olyan betegeknek, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, megfontolandó a terápia folytatása.

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 újratekintése ugyanolyan mértékű klinikai választ és hasonló biztonságossági profil eredményezett, mint az adagolás megszakítása előtt.

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

Az Imraldi ajánlott adagja spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknek 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal subcutan injekcióban.

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

Psoriasis

Az Imraldi 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 betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a kéthetente adott 40 mg Imraldi kezelésre, előnyös lehet az adag növelése heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell az Imraldi heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolásának előnyeit és kockázatait az olyan betegeknek, 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.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Amennyiben a kezelés megszakad, heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Imraldi adása újratekintendő (lásd 5.1 pont).

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

Crohn-betegség

Az Imraldi javasolt adagolása közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a 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, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták az Imraldi alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta panaszok és tünetek, újratekintendő az Imraldi adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újratekintésével, 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 Imraldi mellett a terápiás hatás, előnyös lehet az Imraldi adagját 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 kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Colitis ulcerosa

Az Imraldi javasolt adagolása közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosában szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten (négy injekcióban beadva egyetlen napon vagy napi két 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 Imraldi mellett a terápiás hatás, előnyös lehet az Imraldi adagját 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 elérik. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak ennyi idő alatt a terápiára, az Imraldi-kezelés folytatása nem javasolt.

Uveitis

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

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adagolás megváltoztatása nem szükséges.

Vese- és/vagy máj károsodás

Ezen betegpopulációkban nem állnak rendelkezésre adatok az adalimumabra vonatkozóan, így dózissra javaslat nem tehető.

Gyermekek és serdülők

A forgalomban lévő Imraldi előretöltött fecskendővel és előretöltött injekciós tollal csak a teljes 40 mg-os adag beadása lehetséges. Ezért az Imraldi előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll nem alkalmazható azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a teljes 40 mg-os adagnál kisebb adag szükséges. Ha más adag szükséges, a kívánt adag alkalmazását lehetővé tevő más kiszerelést kell választani.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

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

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

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

A 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.

Enthesitis asszociált arthritis

Az Imraldi ajánlott adagja enthesitis asszociált arthritisben szenvedő 6 éves éves kor feletti betegeknek a testtömegtől függ (2. táblázat). Az Imraldi-t minden második héten subcutan injekció formájában.

2. táblázat: Az Imraldi dózisa enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknek

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

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

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az Imraldi ajánlott adagja gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő, 4 és 17 éves kor közötti betegeknek a testtömegtől függ (3. táblázat). Az Imraldi-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: Az Imraldi dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek

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

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

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

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

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

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

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat adalimumabbal hidradenitis suppurativában szenvedő serdülőknél. Az adalimumab adagolását ezeknél a betegeknek farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

Az Imraldi ajánlott adagja a 0. héten 80 mg, amit első héttől kezdve 40 mg subcutan adott injekció követ minden 2. héten.

Azoknál a serdülőkorú betegeknek, akik nem megfelelően reagálnak a kéthetente adagolt 40 mg Imraldi kezelésre, megfontolandó az Imraldi adagját heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Szükség esetén folytatható az antibiotikum szedése az Imraldi kezelés alatt. Imraldi kezelés alatt javasolt, hogy a beteg naponta alkalmazzon helyi fertőtlenítő lemosót a HS léziókon.

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

Amennyiben a kezelés megszakadt, az Imraldi szükség szerint újra alkalmazható.

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

Az Imraldi-nak 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekekori Crohn-betegség

Az Imraldi ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő, 6 és 17 éves kor közötti betegeknél a testtömegtől függ (4. táblázat). Az Imraldi-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: Az Imraldi 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, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten	40 mg minden második héten

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet egy adagnövelés:

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

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

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

Gyermekekori colitis ulcerosa

Az Imraldi ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6 és 17 éves kor közötti betegeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). Az Imraldit subcutan injekció formájában kell beadni.

5. táblázat: Az Imraldi dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

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

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

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

Az Imraldinak 6 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az Imraldi más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben 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 uveitis

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

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

6. táblázat: Az Imraldi 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

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

Az adalimumabnak 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).

Az alkalmazás módja

Az Imraldi subcutan injekció formájában kerül beadásra. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegájékoztatóban található.

A teljes 40 mg-os adag beadása a rendelkezésre álló 40 mg-os előretöltött fecskendővel és előretöltött injekciós tollal lehetséges.

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

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért az Imraldi-val 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.

Imraldi-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. 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, az Imraldi-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél az Imraldi-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 Imraldi-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 Imraldi adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunosuppresszív 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 pneumoniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

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

Az Imraldi-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányában. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisssal 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 szűrő vizsgálatok (úgy mint tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegkártyán. 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, az Imraldi-kezelést nem szabad elkezdni (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 tuberculosiszt diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelésnek az Imraldi alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Imraldi-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, hogy ha az Imraldi-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 az Imraldi 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 vírushordozó 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 Imraldi-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.

Az Imraldi 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 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 az Imraldi adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinizációs betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinizációs 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 Imraldi-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinizációs betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni az Imraldi adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinizációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni az Imraldi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs 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 anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, az Imraldi 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. 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 arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése $\leq$ 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 lymphoma eseteket észleltek. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenikus T-sejtes lymphoma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin adalimumabbal történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki az Imraldi-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 PUVA-kezelést kaptak, az Imraldi-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 kontrollcsoportban. 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 Imraldi-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). Az Imraldi-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 *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal,

valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogyha lehetséges, a gyermekkorú betegeknél az adalimumab-kezelés megkezdése előtt 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 Imraldi-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. Az Imraldi kontraindikált a közepesen súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). Az Imraldi-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

Az Imraldi-val való kezelés során auto-antitestek képződése előfordulhat. Az adalimumab hosszútávú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha az Imraldi alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni az Imraldi adását (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 hatásait az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinált 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 potencióális gyógyszerkölcsönhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során adalimumabbal kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Imraldi-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorizálni kell és megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt arthroplastikán áteső betegekként 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

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthrititis 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 Imraldi és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

Az Imraldi és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

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 Imraldi-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagyszámú (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 vizsgáltak. 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 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.

Majmokkal 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 Imraldi csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Imraldi 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 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, kontrollós vizsgálatok, amelyek során 6089 beteg részesült adalimumab-kezelésben és 3801 beteg

kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollós periódusban és a spontán jelentés során.

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

Súlyos haematologiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisációs betegségek néhány esete, lupus erythematodes, lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens-Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 7. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások vannak szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$), ritka ($\geq 1/10,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a 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.

7. táblázat
Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumóniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumóniát is)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, 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), opportunistá fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹⁾
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanómát (beleértve a basalis sejtes carcinómát és a planocellularis carcinómát 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	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹⁾
	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydration
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypesthesiát is), migraine, 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, a szem környéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, 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

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis hepatitis B 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 is),
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist ¹⁾ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az eczemát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson-szindróma ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma 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 reakciót (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás
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	Sebgyógyulási zavar

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

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán beszámolókat is beleértve.

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

Uveitis

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Beadást követő helyi reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollós 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, kontrollós vizsgálatokban a fertőzések arányszáma az adalimumabbal kezelt csoportban beteg-évenként 1,51 volt, míg beteg-évenként 1,46 volt a placebo és az aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában. 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 beteg-évenként az adalimumabot kaptak csoportjában, míg 0,03 volt beteg-évenként a placebóval és az aktív kontroll 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 extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosiss megbetegedések többsége a kezelés első 8 hónapjában következett be és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

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

Az adalimumab hatásait közepesen vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) míg az 3444 fős kontrollcsoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt. (A kezelés medián időtartama az adalimumab-csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os 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 kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztés vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A forgalomba hozatal után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok spontán bejelentett gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év – a lymphomákat és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva. Az utóbbiak 1000 beteg-kezelési évre számított spontán bejelentett gyakorisága (sorrendben) 0,2, illetve 0,3 (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 kezelték 11,9%-ánál, míg a placebo és aktív kontroll 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 lupus-szerű 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 a GPT (ALAT)-nak a normálérték felső határának legalább háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelték 3,7%-ánál, míg a kontroll kezelést 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 kontroll kezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának legalább háromszorosára emelkedett. A legtöbb GPT (ALAT)-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 2 - < 4 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának legalább háromszorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-nak a normálérték felső határának legalább háromszorosára történő emelkedése az adalimumab-bal kezelt betegek 0,9%-ánál, a kontroll kezelés mellett is a kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatban két, testsúlyra 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, a GPT (ALAT) a normálérték felső határának legalább háromszorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-nak a normálérték felső határának legalább háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll kezelés mellett is a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő pediátriai betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT (ALAT) -szintnek a normálérték felső határának legalább háromszorosára való emelkedése.

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

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (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, a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának legalább háromszorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontroll kezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

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

A klinikai vizsgálatokban a magasabb GPT (ALAT)-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-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinált 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

Az Imraldi 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 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 akut fázis fehérjék (C reaktív protein-CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet 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 vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

Az adalimumabot több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és jól kontrollált vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott. A beadás helyén fellépő fájdalmat az adalimumab 40 mg/0,4 ml esetén két randomizált, aktív kontrollós, egyszer vak, két időszakból álló keresztezett vizsgálatban vizsgálták.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közepesen súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és 18 évesnél 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 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, melynek során kéthetente 40 mg adalimumabot/metotrexátot 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) reumatoid 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.

Mind az RA VI, mind az RA VII vizsgálatba 60 beteget vontak be, akik közepes súlyos - súlyos aktív reumatoid arthritisben szenvedtek, és legalább 18 évesek voltak. A bevont betegek vagy éppen akkor adalimumab 40 mg/0,8 ml terápiában részesültek, és az injekcióbeadás helyén fellépő fájdalmat átlagosan legalább 3 cm-nek értékelték (egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán), vagy bionav betegek voltak, akik akkor kezdték az adalimumab 40 mg/0,8 ml terápiát. A betegeket úgy randomizálták, hogy egyszeri adag adalimumab 40 mg/0,8 ml injekciót vagy adalimumab 40 mg/0,4 ml injekciót kapjanak, amelyet a következő beadásnál egyszeri adag követett a másik injekcióból.

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 ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 válasz 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. Az RA VI és VII vizsgálatokban a beadás helyén tapasztalt fájdalom volt az elsődleges végpont közvetlenül az injekció beadását követően, egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán mérve.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló adalimumab-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 8. táblázatban.

8. 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	-	-	-	-	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	-	-	-	-	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	-	-	-	-	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

- Nem értelmezhető

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) értéke) mindegyike egyedileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebo-csoporthoz 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. A minden második héten 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-as választ értek el mint a placebóval és a terápiával kezelték ($p < 0,001$).

Az RA I-IV vizsgálatban, az adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20-as és 50-es választ értek el a placebo-csoporttal 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 kombinált 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
(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 kombinált terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

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

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

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az 542 betegből, akiket 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 ($\text{DAS28} < 2,6$) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20,6% és adalimumab monoterápiában részesült 23,4% beteggel. Az adalimumab/metotrexát kombinált 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 mérsékelt-súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$). Az eredetileg adalimumab monoterápiára vagy adalimumab/methotrexát 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 arthritisé átlagosan 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiai értékeltek és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eroziós 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 radiológiai 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 radiológiai 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.

10. 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)	p-érték
Teljes Sharp pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziós 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 score változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

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

11. 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 pont	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 pont	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 pont	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinált 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

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított total Sharp pont változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinált 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 pont átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát monoterápiára, adalimumab monoterápiára és adalimumab/metotrexát kombinált 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 Egészség felmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és jól kontrollált vizsgálatban megvizsgálták az egészség-függő 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 kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fenntartható volt. 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 kombinált 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.

Fájdalom a beadás helyén

Az RA VI és VII-es vizsgálatok összesített adatai alapján statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető az injekció beadásának helyén fellépő azonnali fájdalomban az adalimumab 40 mg/0,8 ml és az adalimumab 40 mg/0,4 ml között (a 0-10 cm-es vizuál analóg skálán átlagosan 3,7 cm szemben az 1,2 cm-rel, $p < 0,001$). Ez 84%-os medián fájdalomcsökkenést mutat az injekció beadásának helyén.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

A 40 mg adalimumab hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással 393 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő olyan 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 szokásos kezelésre. 79 beteg (20,1%) kapott egyidejűleg betegséget befolyásoló reumaellenes szert, 37 beteg (9,4%) kapott egyidejűleg glükokortikoiddal kezelést. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetente subcutan 40 mg adalimumabot kaptak, további 28 héten keresztül. Azok a betegek, akik nem érték el az ASAS 20 választ (N = 215, 54,7%) a 12. vagy a 16. vagy a 20. héten, korai mentesítő terápiaként kéthetente 40 mg adalimumab subcutan kezelést kaptak nyílt formában, és következményesen nem reagálóként dolgozták fel a kettős vakfázis statisztikai elemzése során.

Egy 315 beteggel végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (AS I) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek körében, a placebóval kezeltékhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (12. táblázat).

12. táblázat
Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos AS vizsgálatban – I. vizsgálat
Jelek és tünetek csökkenése

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

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,001$, $< 0,01$) adalimumab- és a placebocsoportok közötti minden összehasonlítás esetén a 2., 12. és 24. héten

^a ASessments in Ankylosing Spondylitis (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

Adalimumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten, mind a SF 36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis Ankylopoetica Életminőség Kérdőív) alapján, ami 24 héten keresztül fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő 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 spondyloarthritisben (nr-axSpA) szenvedő betegeknél értékelték két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban. Az Nr-axSpA I klinikai vizsgálatban aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeket értékelték. Az Nr-axSpA II vizsgálatban a kezelés megszakításának hatását vizsgálták olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeknél, akik remisszióba kerültek a nyílt elrendezésű adalimumab kezelés során.

Nr-axSpA I klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA I klinikai vizsgálatban a kéthetente egyszer 40 mg dózisban adagolt adalimumab-kezelés hatását 185 aktív, nr-axSpA-ban szenvedő betegnél vizsgálták egy randomizált, 12 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) alapján értékelve] 6,4 volt az adalimumabbal kezelt és 6,5 a placebót kapó betegeknél), akik nem adtak megfelelő választ legalább 1 NSAID-re vagy nem tolerálták azt, illetve a NSAID adása számukra ellenjavallt volt.

A vizsgálat megkezdésekor 33 beteg (18%) kapott egyidejűleg betegségmódosító reumaellenes szert és 146 beteg (79%) kapott NSAID kezelést. A kettős-vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázis követte, amely során további 144 héten keresztül a betegek kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak subcutan. A 12. heti eredmények alapján az aktív, nr-axSpA-banszenvedő betegek panaszai és tünetei statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek esetében, összehasonlítva a placebót kapó betegekkal (13. táblázat).

13. táblázat
Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos (nr-axSpA I) vizsgálatban

Kettős vak fázis, 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 MR sacroiliacalis ízületek	-0,6	-3,2**
SPARCC MR gerinc	-0,2	-1,8**

^a ASAS = Assessments of Spondyloarthritis International Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

^c ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)

^d A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás

^e N = 91 placebo és N = 87 adalimumab

^f Nagy szenzitivitású C-reaktív protein (mg/l)

^g N = 73 placebo és N = 70 adalimumab

^h Spondylitis Ankylopoetica Kanadai 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 MR-rel kimutatott jelentős javulása sorrendben 156 héten át és 104 héten át megmaradt.

Életminőség és fizikai aktivitás

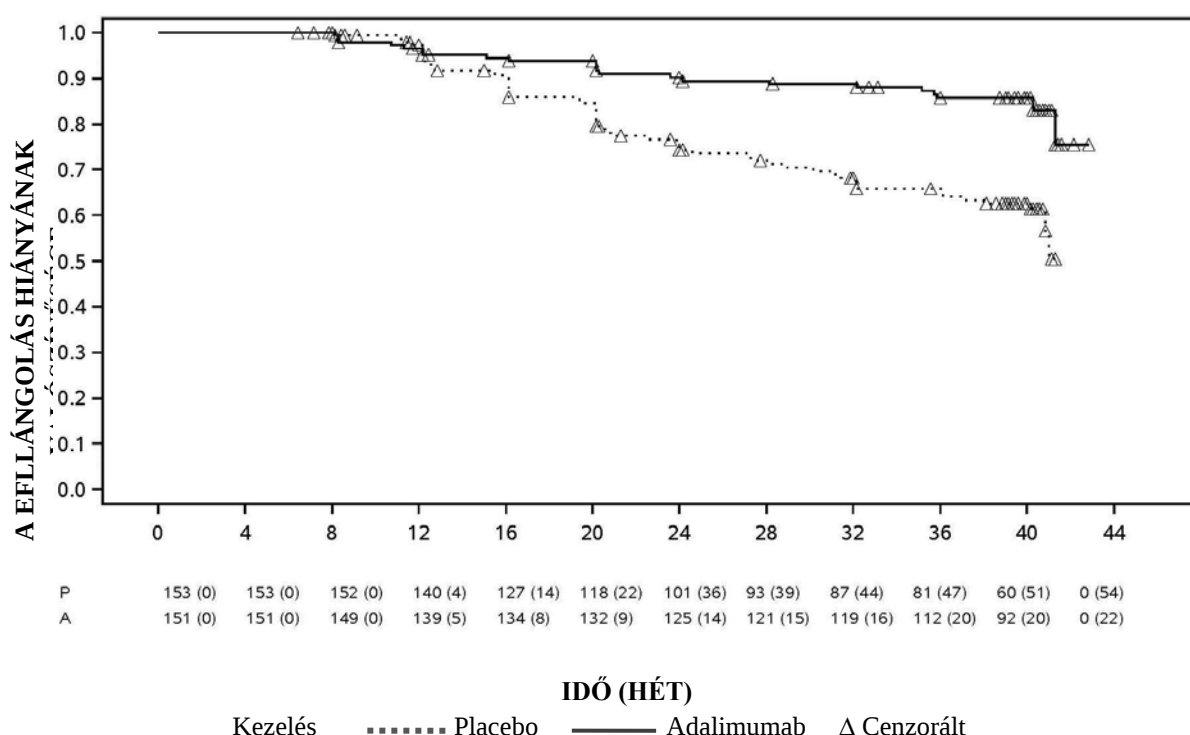
Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőséget és fizikális funkciót a HAQ-S és az SF 36 kérdőívekkel vizsgálták. Az adalimumab a placebóval összehasonlítva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást mutatott a HAQ-S összesített értékét illetően és az SF 36 Fizikális Komponens Érték [Physical Component Score (PCS)] tekintetében, a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig. Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőség és fizikai funkció javulást a 156 héten át tartó nyílt kiterjesztésű vizsgálat során nézték.

Nr-axSpA II klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA II klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszába (melynek során kéthetente egyszer 40 mg adalimumab -t adagoltak 28 héten keresztül), 673, olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő beteget vontak be (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 7,0 volt], akik nem megfelelően reagáltak legalább két NSAID-re, vagy nem tolerálták az NSAID-kezelést, illetve az ellenjavallt volt számukra. Ezeknél a betegeknél MR 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 folytatólagos 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 végpontja azoknak a betegeknél az aránya volt, akiknek a vizsgálat 68. hetéig nem lágolt fel a betegségük. A fellángolás definíciója az ASDAS $\geq 2,1$ két egymást követő viziten, négy hét különbséggel. Az adalimumabbal kezelt betegeknél nagyobb arányának nem fordult elő a betegség fellángolása a kettős vak szakasz során, összehasonlítva a placebót kapókkal (70,4% vs. 47,1%, $p < 0,001$) (1. ábra).

1. ábra: A betegség fellángolásaig 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 válasz a 68. héten	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a részleges remisszió	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c inaktív betegség	33,3%	57,2%***
A betegség részleges fellángolása ^d	64,1%	40,8%***

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)

^d A betegség részleges fellángolása definíció szerint az ASDAS értéke legalább 1,3; de kisebb, mint 2,1; két 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 psoriaticában szenvedő betegeken vizsgálták 2 placebo-kontrollos vizsgálatban, a PsA I és PsA II vizsgálatban. A PsA I vizsgálat 24 hét időtartammal folyt, 313 felnőtt, nem szteroid gyulladáscsökkentőre nem reagáló beteg vett részt benne, akiknek kb. 50%-a metotrexatot 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 arthritis psoriaticára vonatkozó placebokontrollos vizsgálatokban
(betegek százaléka)

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

*** p < 0,001 az adalimumab és placebo minden összehasonlítása esetén

* p < 0,05 az adalimumab és placebo minden összehasonlítása esetén

- 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 vakszakasz 24. hetében, amikor a betegek vagy adalimumabot, vagy placebót kaptak, és a 48. héten, amikor minden beteg nyílt elrendezésben adalimumabot kapott. A kiértékeléshez distalis interphalangealis ízületeket magában foglaló módosított teljes Sharp pontértéket (modified Total Sharp Score – mTSS) használtak, amely nem azonos a rheumatoid arthritisben használt teljes Sharp pontértékkel (TSS).

Az adalimumab a placebohoz képest csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziós rátáját, 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 kiindulási időszaktól a 48. hétig radiológiai progressziót nem mutató betegek (N = 102) 84%-a a 144. hétig továbbra sem mutatott radiológiai progressziót. Az adalimumabbal kezelt betegek fizikális funkciója a placebohoz képest az egészségfelmérő kérdőív (HAQ) és a Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey – SF 36) skála alapján a 24. héten statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. A jobb fizikális funkció a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálat során is fennmaradt egészen a 136. hétig.

Psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , 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. Tizenhathetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI pontszám-javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33 héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újra randomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot 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 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 dóziséig emelték, vagy egy 80 mg-os adalimumabkezdő 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 (Physician's Global Assessment) pontszám az „enyhétől” ($< 1\%$) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes Fázis 2 és Fázis 3 psoriasis vizsgálatban résztvevő 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 16. és 17. táblázat).

16. táblázat
Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat
hatásossági eredmények a 16. héten

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

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

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

17. 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 kontroll elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest < PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, 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 Study 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, „tiszta” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapszusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan 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 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 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%) érték 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 placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos-súlyos köröm psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg adalimumab-ot 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
Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredmények a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét Placebo kontrollos		26. hét Placebo kontrollos		52. hét Nyílt elrendezés
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg kéthetente N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg kéthetente N = 109	Adalimumab 40 mg kéthetente N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tisztá/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 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 suppuratívában (HS) szenvedő felnőtt betegeknek értékelték randomizált, kettős, placebokontrollos vizsgálatban, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS-I és HA-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 periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisu placebót 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 periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo 12-35. hétig). Az

A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegek a B periódusban 40 mg adalimumabot kaptak minden héten.

A HS-II (PIONEER II) vizsgálat 326 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót 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 periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo a 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegeknek a B periódusban is placebót adtak.

A HS-I és HS-II vizsgálatban részt vevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, meghosszabított vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Az átlagos expozíció minden, 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 betegeknek a placebót kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS-II vizsgálatban résztvevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztalták a HS-sel összefüggő bőrfájdalom klinikailag jelentős csökkenését (lásd 19. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

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

	HS I vizsgálat		HS II vizsgálat	
	Placebo	Adalimumab 40 mg hetente	Placebo	Adalimumab 40 mg hetente
Hidradenitis suppurativa klinikai válasz (HiSCR)^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30%-os bőrfájdalom csökkenés	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

^a Az összes randomizált betegnél.

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

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

A bőr-specifikus egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkező számottevő javulást mutattak ki a placebohoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez képest a Dermatológiai Élet Minőség

Index-szel (DLQI; HS-I és HS-II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a Kezelési Elégedettségi Kérdőív – gyógyszerelés részével (TSQM, HS-I és HS-II vizsgálatok) és a fizikai egészségben az SF-36 fizikai 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 gyakorisága kéthetenkéntre csökkent, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 20. táblázat).

20. táblázat

A HiSCR-t elérő betegek aránya a 24. és 36. héten a heti adalimumab adagolás megváltoztatása után a 12. héten

	Placebo (kezelés megszakítva) N = 73	Adalimumab 40 mg minden 2. héten N = 70	Adalimumab 40 mg hetente N = 70
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a 12. hét után

^b Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének protokollban meghatározott kritériumainak, 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%, míg a 96. héten 65,1% volt. A 96 héten keresztül heti 40 mg-mal folytatott hosszabb távú adalimumab-kezelés nem tárt fel új biztonságossági eredményeket.

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 hatékonyságát több mint 1500, közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] $\geq 220 - \leq 450$) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok 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) értékelt. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg 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 értékelt. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be 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 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 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 dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) 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 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
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 mellett szólunk, 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 vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegségspecifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket a véletlenszerűen az adalimumab 80/40 mg, illetve adalimumab 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebocsoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Colitis ulcerosa

Az adalimumab többszörös adagjának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közepesen súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél (Mayo pontszám 6-12, endoszkópos alpontszám 2-3) ranandomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban.

Az UC-I vizsgálatban 390, korábban TNF-antagonista kezelésben nem részesült beteget randomizáltak 3 csoportba: az egyik csoport a 0. és 2. héten placebót kapott, a másik csoport a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg adalimumabot, míg a harmadik csoport a 0. héten 80 mg, a 2. héten pedig 40 mg adalimumabot kapott. A 2. hét után a betegek mindkét adalimumab karon 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 (18% szemben 9%-kal, $p = 0,031$) és az UC-II vizsgálatban (17% szemben 9%-kal, $p = 0,019$). 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
UC-II vizsgálatban a klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya gyógyulás aránya
(betegek százalékában)

	Placebo	Adalimumab 40 mg kéthetente
52. hét	N = 246	N = 248
Klinikai válasz	18%	30%*
Klinikai remisszió	9%	17%*
Nyálkahártya gyógyulás	15%	25%*
Szteroid-mentes remisszió legalább 90 napig ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. és 52. hét		
Fenntartott válasz	12%	24%**
Fenntartott remisszió	4%	8%*
Fenntartott 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 csökkenése vagy az abszolút RBS-érték 0 vagy 1;

* $p < 0,05$ adalimumabbal versus placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,001$ adalimumabbal versus placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

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

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

Az UC-II vizsgálatban résztvevő betegek kb. 40%-ánál a korábbi TNF-elleni kezelés (infliximab) 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 résztvevő betegeknek lehetőségük volt átlépni egy nyílt, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba (UC-III). Három év adalimumab-kezelést követően a betegek 75%-a (301/402) maradt klinikai remisszióban a részleges Mayo pontszám alapján.

Hospitalizációs arányok

Az UC-I és UC-II vizsgálatok 52 hete alatt alacsonyabb hospitalizációs arányokat (bármely okból bekövetkező hospitalizációt és az UC-vel összefüggő hospitalizációt) figyeltek meg az adalimumab-kezelésben részesülő karon, mint a placebo-karon. Az adalimumab-kezelési csoportban a bármely okból bekövetkező hospitalizáció értéke 0,18/betegév volt, ezzel szemben a placebocsoportban 0,26/betegév volt. Az UC-vel összefüggő hospitalizáció 0,12/betegév volt az adalimumab-kezelési csoportban, és 0,22/betegév volt placebocsoportban.

Életminőség

Az UC-II vizsgálatban az adalimumab-kezelés a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) pontszám javulását eredményezte.

Uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknek (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárásra kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebótt 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 immunszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

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

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő 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 eredménytelensége” 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 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 betegeknek, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 24. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 2. ábra).

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

Elemzés kezelés	N	Eredmény- telenség N (%)	Eredménytelen- ségig eltelt idő középértéke (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.

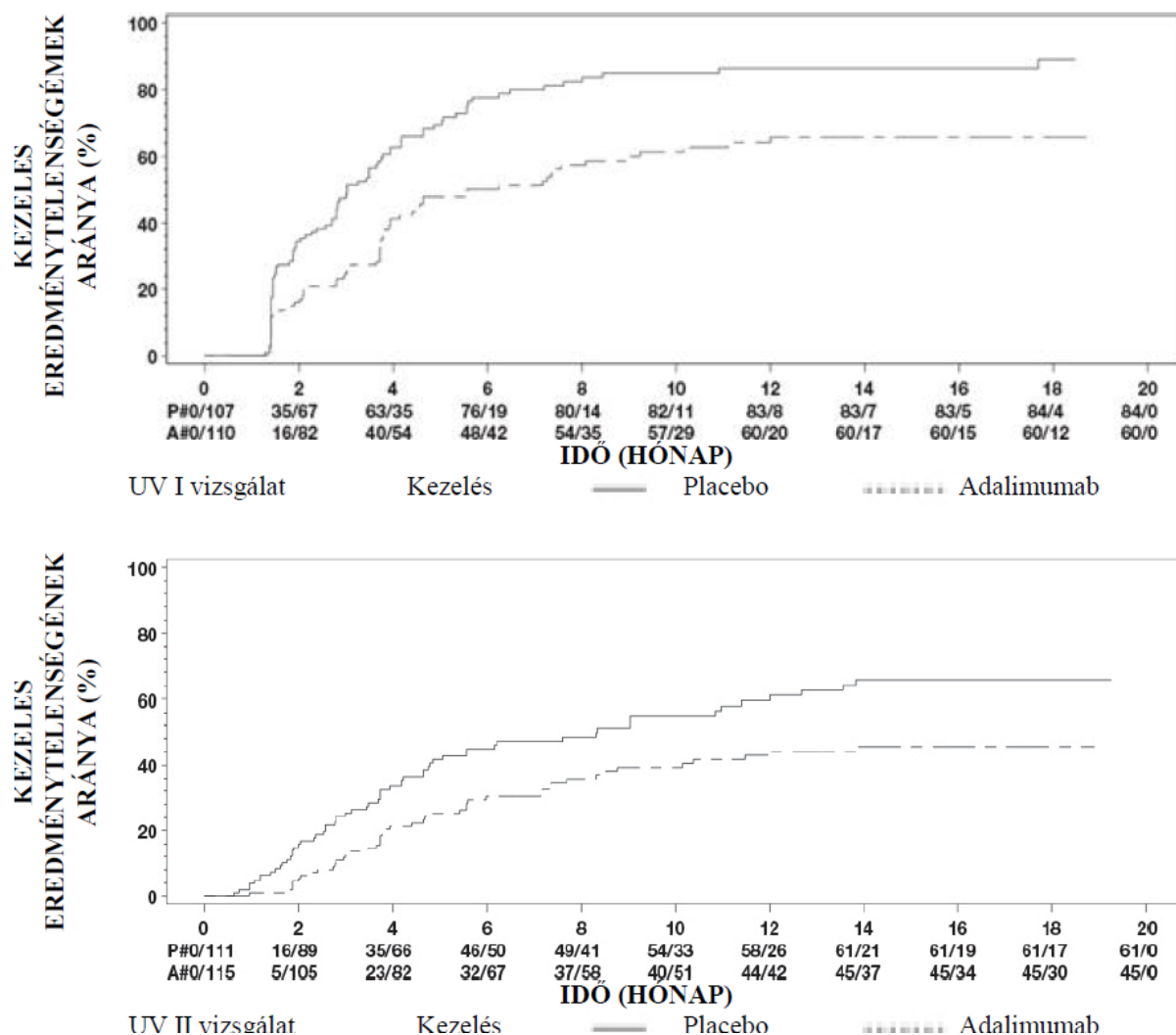
^a Az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve.

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

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

2. ábra

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



Megjegyzés: P# = Placebo (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma); A# = Adalimumab (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma).

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

Az UV I és UV II vizsgálat nem-kontrollos, 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 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. 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 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-kezelés során adalimumab-ellenes antitestek képződhetnek. 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 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 gyermekben. A nyílt elrendezésű bevezető fázisban (open-label lead in phase, OL LI) a betegeket két csoportba sorolták: MTX-tal (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 gyógyszer alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és/vagy prednizolont ($\leq 0,2$ mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap) kaptak. Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m^2 , legfeljebb 40 mg adalimumabot kapott kéthetente 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, közepes, illetve legnagyobb dózist a 25. táblázat mutatja.

25. táblázat

A betegek megoszlása az életkor szerint és az OL LI szakaszban kapott adalimumab dózis

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

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten 24 mg/m^2 , 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.

26. táblázat
Pediátriai ACR 30 válasz a JIA vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		Nem-MTX-tal kezelt	
Szakasz				
OL-LI, 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági végpontok				
Kettős vak, 32 hét	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32 hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt medián időtartam	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA II

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyet 32 olyan gyermek bevonásával végeztek (életkoruk 2 - < 4 év vagy 4 év és afeletti, testtömegük < 15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos aktív JIA-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-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. héten (n = 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), 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 vakszakaszt 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 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 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 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), 40 mg/kg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak két hetente vagy 0,1-0,4 mg/kg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több 0,8 mg/kg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a két hetente 0,4 mg/kgadalimumabbal vagy metotrexáttal kezelt betegek.

27. táblázat
Gyermekekori plakkos psoriasis hatásossági eredmények a 16. héten

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg 2 hetente 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 vs. MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

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 (pl. 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 válaszerőteljesítések hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vakvizsgálathoz: 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 legfeljebb 52 hétig tudták fenntartani új biztonsági esemény nélkül.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Az adalimumab-bal nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy betegség lefolyása, a kórélettan 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 betegeknél, azonos vagy gyakoribb adagolás mellett (lásd 5.2 pont).

Gyermekekori Crohn-betegség

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

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

A 4. héten a betegeket testtömegük alapján Alacsony dózisu vagy Standard dózisu fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (28. táblázat).

28. táblázat
Fenntartó kezelési séma

Beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg 2 hetente	20 mg 2 hetente
≥ 40 kg	20 mg 2 hetente	40 mg 2 hetente

Hatásossági eredmények

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

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 29. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 30. táblázat tartalmazza.

29. táblázat
Gyermekekori CD vizsgálat
PCDAI klinikai remisszió és válasz

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

* p-érték a standard dózis versus az alacsony dózis összehasonlítása esetén.

30. táblázat
Gyermekekori CD vizsgálat
Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula remisszió

	Standard dózis 40/20 mg 2 hetente	Alacsony dózis 20/10 mg 2 hetente	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 vizsgálo 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 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-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is.

A gyermekekori 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.

Gyermekek- és serdülőkoros colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos - súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és 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 adalimumabkezelésre 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 placebo-t 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 adalimumabkezelést: a 0. héten és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) indukciós dózissal kezdve.

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

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

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

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió (PMS ≤ 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, a nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás alpontszám ≤ 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 (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 lévőknél	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente ^b Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente ^c Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó 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 ≥ 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 válasz PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Adalimumab^d legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31	Adalimumab^e legfeljebb 40 mg hetente N = 31
Klinikai remisszió PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinikai válasz PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten
^b Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten
^c Nem tartalmazza az adalimumab nyílt indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten
^d Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente
^e Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente
1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten
2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat
3. megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket randomizáltak ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették

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

Életminőség

A kiindulási értékhez képest klinikailag jelentős javulást figyeltek meg az IMPACT III és a WPAI (gondozói munka produktivitás és aktivitásromlás) pontszámokban az adalimumabbal kezelt csoportoknál. Az adalimumabbal kezelt csoportoknál a növekedési sebesség klinikailag jelentős mértékű növekedését (javulását) figyelték meg a kiindulási értékhez képest és a testtömeg-index klinikailag jelentős növekedését (javulását) a kiindulási értékhez képest azoknál az alanyoknál, akik a nagy, hetente adott legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózist kapták.

Gyermekekori uveitis

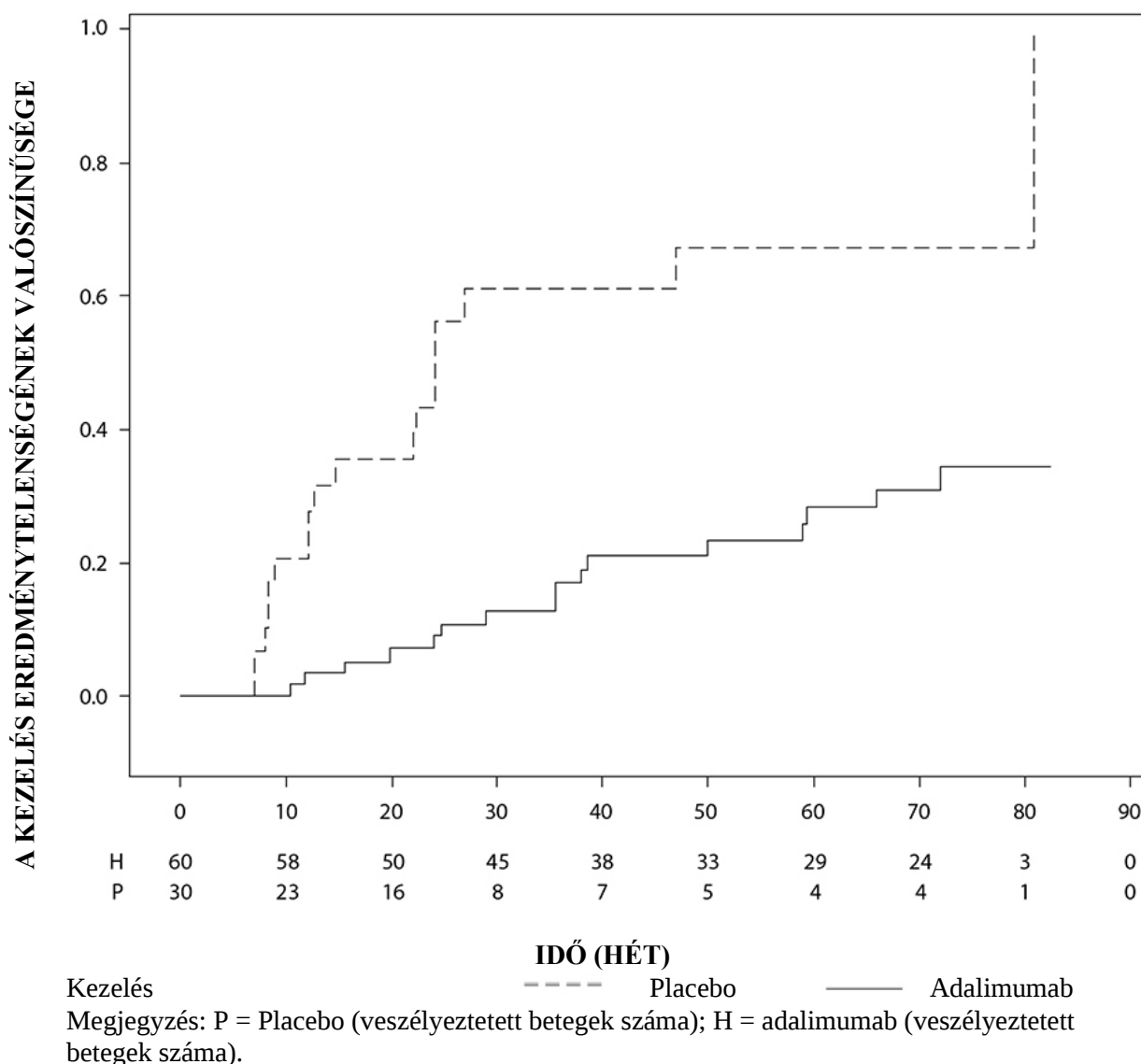
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 – < 18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót,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

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

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebohoz képest (lásd 3. ábra, $p < 0,0001$, lograng-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placebóval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebohoz képest, ahogy ezt a relatív házárd érték mutatja ($HR = 0,25$ [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

3. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban



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 részarányos 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 részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

A kéthetente 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózis subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknek, akiknek életkora 4 – 17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20.-tól a 48. hétig mért értékek) szérumban a koncentráció értéke $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták, míg $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) a kiegészítő metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknek, akiknek életkora 2 - < 4 vagy 4 év és afeletti, testtömege < 15 kg volt és 24 mg/m² dózissal 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 arthritisben szenvedő betegeknek, akik 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózissal 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 együttadott 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 spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeknek 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 plazma-koncentráció átlagértéke 5 µg/ml volt a kéthetente 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek, akik 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) dózissal 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 suppurativában szenvedő felnőtt betegeknek az adalimumab 160 mg-os telítő adagja 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 enthetitis asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. HS-ben szenvedő serdülőknél az ajánlott adag 40 mg minden második héten. Mivel az adalimumab expozícióját a testméret befolyásolhatja, a nagyobb testtömegű serdülőknél, vagy azoknál, akik nem megfelelően reagáltak a kezelésre, előnyös lehet, a dózis heti 40 mg-os, felnőtt adagra való növelése.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 µg/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 µg/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

Közepesen súlyos-súlyos Crohn-betegségben szenvedő gyermekkorú betegeknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban Standard dózissal (40/20 mg minden második héten) vagy Alacsony dózissal (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag (±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 (±SD) maradék szérum adalimumab-koncentráció a Standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ µg/ml, míg az Alacsony dózissal kezelt betegeknél $3,5 \pm 2,2$ 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 (±SD) szérum 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 ulcerosában szenvedő betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg 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 ulcerosában szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

A colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél subcutan adott, testtömeg-alapú, kéthetente 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) adagolás esetén az átlagos minimális egyensúlyi állapotú szérum 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 (± SD) minimális egyensúlyi állapotú szérum adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 5,60$ mikrogramm/ml volt az 52. héten.

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 µg/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

Az adalimumab expozícióját gyermekeknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthetitis 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 suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

Dózis-hatás összefüggés gyermekeknél

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 koncentrációja, 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 psoriasisban szenvedő gyermekeknél a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéke emelkedett növekvő adalimumab-koncentráció mellett, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 µg/ml (95%-os CI 0,4-47,6 illetve 1,9-10,5) volt.

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján 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 vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/kg illetve 100 mg/kg dózisú adalimumabot adtak 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 rágszáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágszálóknak neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-foszfát monobázikus monohidrát,
nátrium-foszfát dibázikus heptahidrát,
borostyánkősav,
nátrium-szukcinát dibázikus,
hisztidin,

hisztidin hidroklorid-monohidrát,
mannit,
poliszorbát 20,
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában az Imraldi előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll legfeljebb 25 °C-on, maximum 31 napig tárolható. A fecskendőt vagy az injekciós tollat fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 31 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

0,4 ml oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) merev tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel, (klórbutil) gumi dugattyúval, dugattyú rúddal, biztonsági hüvellyel védett hengerrel és ujjtámasztó gyűrűvel, a beteg általi alkalmazásra.

Csomagolási egységek:

- 1 előretöltött fecskendő 2 alkoholos törlőkendővel
- 2 előretöltött fecskendő egy-egy alkoholos törlőkendővel
- 4 előretöltött fecskendő egy-egy alkoholos törlőkendővel
- 6 előretöltött fecskendő egy-egy alkoholos törlőkendővel

Imraldi 40 mg oldatos injekció, előretöltött injekciós tollban

0,4 ml oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött tollban a beteg általi alkalmazásra, amely egy darab előretöltött fecskendőt tartalmaz. Az injekciós injekciós tollban található fecskendő I. típusú üvegből készült, és merev tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel, (klórbutil) gumi dugattyúval rendelkezik.

Csomagolási egységek:

- 1 előretöltött injekciós toll 2 alkoholos törlőkendővel
- 2 előretöltött injekciós toll egy-egy alkoholos törlőkendővel
- 4 előretöltött injekciós toll egy-egy alkoholos törlőkendővel
- 6 előretöltött injekciós toll egy-egy alkoholos törlőkendővel

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

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

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. augusztus 24.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. április 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről 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. 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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotech Allé 1
Hillerød, 3400
Dánia

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Koreai Köztársaság

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt bevezetik az Imraldi-t az egyes tagállamokban, a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles megegyezni a nemzeti szakhatósággal az oktatóprogram tartalmáról és formájáról, beleértve a terjesztési módokat, valamint a program minden egyéb szempontját. Az oktatóprogram a Betegkártya.

A Betegkártyának az alábbi kulcselemeket kell tartalmaznia:

- súlyos fertőzések,
- tuberkulózis,
- rák,
- idegrendszeri problémák,
- védőoltások.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,8 ml-es előretöltött fecsekendő 40 mg adalimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, hisztidin, hisztidin hidroklorid-monohidrát, szorbitol, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció

1 előretöltött fecsekendő

2 db alkoholos törlőkendő

2 előretöltött fecsekendő

2 db alkoholos törlőkendő

4 előretöltött fecsekendő

4 db alkoholos törlőkendő

6 előretöltött fecsekendő

6 db alkoholos törlőkendő

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

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Ne vegye le a tűvédő kupakot csak akkor, ha felkészült az injekciózásra.

Felbontás.

Egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendő 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**

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1216/001 1 előretöltött fecskendő
EU/1/17/1216/002 2 előretöltött fecskendő
EU/1/17/1216/003 4 előretöltött fecskendő
EU/1/17/1216/004 6 előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Imraldi 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 FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Imraldi 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, hisztidin, hisztidin hidroklorid-monohidrát, szorbitol, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció

1 előretöltött injekciós toll

2 db alkoholos törlőkendő

2 előretöltött injekciós toll

2 db alkoholos törlőkendő

4 előretöltött injekciós toll

4 db alkoholos törlőkendő

6 előretöltött injekciós toll

6 db alkoholos törlőkendő

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

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Ne vegye le a tűvédő kupakot csak akkor, ha felkészült az injekciózásra.

Az előretöltött injekciós tollon nincs gomb!

Felbontás.

Egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a injekciós toll 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

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1216/005 1 előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1216/006 2 előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1216/007 4 előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1216/008 6 előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imraldi 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 CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Imraldi 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (INJEKCIÓS ÜVEG CSOMAGOLÁSA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imraldi 40 mg/0,8 ml oldatos injekció
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, hisztidin, hisztidin hidroklorid-monohidrát, szorbitol, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció

Két dobozt tartalmaz, mindegyikben csak egy injekcióval.

Két dobozt tartalmaz, mindegyik dobozban:

- 1 db injekciós üveg
- 1 db steril injekciós fecskendő
- 1 db steril tű
- 1 db steril adapter
- 2 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Nyitás.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Gyermekgyógyászati alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós 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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1216/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Imraldi 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ DOBOZ (INJEKCIÓS ÜVEG CSOMAGOLÁSA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imraldi 40 mg/0,8 ml oldatos injekció
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, hisztidin, hisztidin hidroklorid-monohidrát, szorbitol, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció

1 db injekciós üveg

1 db steril injekciós fecskendő

1 db steril tű

1 db steril adapter

2 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Felbontás

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Gyermekeknek és serdülőknek.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg 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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1216/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Imraldi 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

Imraldi 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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 40 mg adalimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-foszfát monobázikus monohidrát, nátrium-foszfát dibázikus heptahidrát, borostyánkősav, nátrium-szukcinát dibázikus, hisztidin, hisztidin hidroklorid-monohidrát, mannit, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció

1 előretöltött fecskendő

2 db alkoholos törlőkendő

2 előretöltött fecskendő

2 db alkoholos törlőkendő

4 előretöltött fecskendő

4 db alkoholos törlőkendő

6 előretöltött fecskendő

6 db alkoholos törlőkendő

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

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Ne vegye le a tűvédő kupakot csak akkor, ha felkészült az injekciózásra.

Felbontás.

Egyszeri használatra.

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 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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1216/010 1 előretöltött fecskendő

EU/1/17/1216/011 2 előretöltött fecskendő

EU/1/17/1216/012 4 előretöltött fecskendő

EU/1/17/1216/013 6 előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Imraldi 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 FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Imraldi 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,4 ml-es előretöltött injekciós toll 40 mg adalimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-foszfát monobázikus monohidrát, nátrium-foszfát dibázikus heptahidrát, borostyánkősav, nátrium-szukcinát dibázikus, hisztidin, hisztidin hidroklorid-monohidrát, mannit, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció

1 előretöltött injekciós toll

2 db alkoholos törlőkendő

2 előretöltött injekciós toll

2 db alkoholos törlőkendő

4 előretöltött injekciós toll

4 db alkoholos törlőkendő

6 előretöltött injekciós toll

6 db alkoholos törlőkendő

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

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Ne vegye le a tűvédő kupakot csak akkor, ha felkészült az injekciózásra.

Az előretöltött injekciós tollon nincs gomb!

Felbontás.

Egyszeri használatra.

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 a injekciós toll 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

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1216/014 1 előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1216/015 2 előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1216/016 4 előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1216/017 6 előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imraldi 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 CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Imraldi 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab

Mielőtt 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.
- Az orvosa Betegkártyát is adni fog Önnek, az erre a készítményre vonatkozó fontos biztonsági információkkal, amit az Imraldi alkalmazása előtt és az Imraldi-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a Betegkártyát a kezelés ideje alatt és az Ön (vagy a gyermeke) utolsó Imraldi injekciójától számított 4 hónapon keresztül.
- 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 Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imraldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imraldi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Imraldi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imraldi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Utasítások

1. Milyen típusú gyógyszer az Imraldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imraldi hatóanyaga az adalimumab, egy olyan gyógyszer, ami az Ön immunrendszerére (védekező rendszerére) fejt ki hatását.

Az Imraldi az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- reumás ízületi gyulladás,
- gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás,
- az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás,
- a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás,
- spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás,
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás,
- pikkelysömör,
- hidradenitisz szuppuratíva,
- Crohn-betegség,
- a nem fertőzőes eredetű, kifeléyesedő vastagbélgyulladás és
- a nem fertőzőes eredetű szemgyulladás.

Az Imraldi hatóanyaga, az adalimumab, monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek egy bizonyos célmolekulához kötődnek.

Az adalimumab egy tumor nekrosis faktornak (TNF α) nevezett fehérjéhez kötődik, amely a fentiekben felsorolt gyulladásos megbetegedésekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz kötődve az Imraldi csökkenti a gyulladásos folyamatot az említett betegségek esetén.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritis az ízületek gyulladásos betegsége.

Az Imraldi alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritis kezelésére. Ha Ön közepesen súlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritisben szenved, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, mint a metotrexát javasolt kezelni. Ha ezek a készítmények nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben javasolt az Imraldi alkalmazása a reumatoid arthritis kezelésére.

Az Imraldi-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritisben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

Az Imraldi lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc és csont károsodást, és javíthatja a fizikai funkciót.

Az Imraldi-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben az Imraldi önállóan alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és entezitisszel társult arthritis

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás és az ínak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás, az ízületek gyulladásos betegségei, amelyek először általában gyermekkorban jelennek meg.

Az Imraldi alkalmazható 2 és 17 éves kor között a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis) és 6 és 17 éves kor között az ínak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritis) kezelésére. A betegek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha ezek a készítmények nem hatnak megfelelő módon, akkor a betegek Imraldi-t kapnak a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és az entezitisszel társult arthritis kezelésére.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

Az Imraldi alkalmazható felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (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 készítmények nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentése érdekében Imraldi-t fog kapni.

Arthritis pszoriatika

Az arthritis pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

Az Imraldi alkalmazható a felnőttkori arthritis pszoriatika kezelésére. Az Imraldi lassíthatja az ízületekben a betegség által okozott porc és csontkárosodást, valamint javíthatja az ízületek működőképességét.

Pikkelysömör (pszoriázis) felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely 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 termeléséhez vezet.

Az Imraldi alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére. Az Imraldi alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, legalább 30 kg-os gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

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.

Az Imraldi hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és 12 év feletti serdülők kezelésére alkalmazható. Az Imraldi 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 megfelelő módon, Imraldi-t fog kapni.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség a bél gyulladásos kórfolyamata.

Az Imraldi alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és a 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, akkor Imraldi-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Kolitisz ulceróza felnőtteknél és gyermekeknél

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

Az Imraldi alkalmazható közepesen súlyos - súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek és 6 és 17 éves kor közötti gyermekek és serdülők kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdhetik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon,, akkor Imraldi-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Felnőtt- és gyermekkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

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

Az Imraldi alkalmazható

- Felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfeneket érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás 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. Az Imraldi ezt a gyulladást csökkenti.

2. Tudnivalók az Imraldi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Imraldi-t

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön súlyos fertőzésben szenved, beleértve a 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. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imraldi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció

- Ha **allergiás reakciót** észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza az Imraldi-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzés

- Az Imraldi alkalmazása előtt, ha **fertőzésben** szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Imraldi-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója csökkent. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunista fertőzések (a legyengült immunrendszerrel együtt járó szokatlan fertőzések) és a szepszis (vérmérgezés). Ezek a fertőzések ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Orvosa az Imraldi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Tuberkulózis

- Imraldi-val kezelt betegeken **tuberkulózis** kialakulását észlelték, így a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A Betegkártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott. 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/visszatérő fertőzés

- Mondja el kezelőorvosának, ha olyan területen élt vagy olyan területre utazott, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis helyi, járványos betegségként előfordulnak.
- Mondja el kezelőorvosának visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb állapotát, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitisz B vírus

- Mondja el kezelőorvosának, ha ön **hepatitisz B vírus (HBV)**-hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Orvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. Az Imraldi a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 év feletti életkor

- Ha Ön 65 évnél idősebb, az Imraldi-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. Az Imraldi-kezelés ideje alatt Önnél 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.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha **sebészeti vagy fogászati beavatkozás** előtt áll, mondja el kezelőorvosának, hogy Imraldi-kezelésben részesül. Orvosa az Imraldi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációs kórkép

- Ha **demielinizációval** (az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél (mint amilyen a szklerózis multiplex), kezelőorvosa dönti el, hogy az Imraldi-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos **védőoltások** legyengített, de élő baktériumokat vagy vírusokat tartalmaznak, amelyek betegségeket okozhatnak, ezért nem adhatóak az Imraldi-kezelés során. Védőoltás adását megelőzően beszéljen orvosával. Ajánlott, hogy – ha lehetséges –, a gyermekeknek az Imraldi-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden életkorúknak megfelelő védőoltást. Ha a terhessége alatt Imraldi-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően körülbelül 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Imraldi-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- **Enyhe szívelégtelenség** esetén, az Imraldi-kezelés során a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnél volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Imraldi-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha csillapíthatatlan **láz** van, **véraláfutása** van, vagy könnyen **vérezik** és **sápadtnak** látszik, értesítse orvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.

Rák

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az Imraldi-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő gyermekeknél vagy felnőtteknél bizonyos **daganatfajta** jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy **limfóma** (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki. Amennyiben Imraldi-t kap, kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték Imraldi-val kezelt betegeknek. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve merkaptopurinnal is kezeltek. Közölje orvosával, ha az Imraldi-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint szed.
- Ezen kívül, **nem melanomás bőrrák** kialakulását észlelték Imraldi-val kezelt betegeken. Ha új sérült bőrterületek jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévő területek külleme megváltozik, tájékoztassa orvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF α -blokkolóval kezelt betegeken **nem limfóma természetű rákos daganatok** kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF α -blokkolóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Lupusszerű szindróma

- Ritka esetekben az Imraldi lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan bőreredetű kiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Ne adjon Imraldi-t 2 éves kor alatti, gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladásban szenvedő gyermekeknek.
- Ne használja a 40 mg-os előretöltött fecskendőt, ha ettől eltérő dózis alkalmazása ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és az Imraldi

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

Az Imraldi együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-eket).

Imraldi-val kezelt nem kaphatnak anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását az utolsó Imraldi injekciót követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazása előtt.
- Az Imraldi 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 az Imraldi alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Imraldi-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 Imraldi-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

Az Imraldi csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Imraldi alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

Az Imraldi nátriumot és szorbitolt tartalmaz

Szorbit

Ez a gyógyszer 20 mg szorbitot tartalmaz előretöltött fecskendőnként. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Nátrium

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

3. Hogyan kell alkalmazni az Imraldi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Reumatoid artritiszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) és pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőttek

A forgalomban lévő Imraldi előretöltött fecskendővel és előretöltött injekciós tollal csak a teljes 40 mg-os adag beadása lehetséges. Ezért az Imraldi előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll nem alkalmazható azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a teljes 40 mg-os adagnál kisebb adag szükséges. Ha más adag szükséges, a kívánt adag alkalmazását lehetővé tevő más kiszerelést kell választani.

Az Imraldi-t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A készítmény szokásos adagja reumatoid artritiszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) és pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetente egy adagban alkalmazva.

Reumatoid artritiszben az Imraldi alkalmazása során a metotrexát kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben az Imraldi önállóan alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid artritisze van és az Imraldi 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, serdülők és felnőttek

2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

Az Imraldi ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Az inak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Pikkelysömörben szenvedő felnőttek

A pikkelysömörben szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve. Imraldi injekciót az orvos által meghatározott ideig kell alkalmazni. Ha ez nem használ, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra növelheti az adagot.

Plakkos pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

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

Az Imraldi ajánlott dózisa első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.

4 és 17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott dózisa első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

Az Imraldi javasolt adagolása hidradenitisz szuppuratíva kezdő kezelésére 160 mg (négy darab 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két darab 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két darab 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később heti 40 mg dózissal folytassa a kezelőorvos utasításának megfelelően. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12 és 17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők

A javasolt kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ. Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente 40 mg Imraldi-kezelésre, kezelőorvosa megemelheti az adagot heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra.

Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegségben a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg minden második héten. Ha gyorsabb hatás szükséges, akkor orvosa 160 mg-ra növelheti a kezdőadagot (ez esetben egy nap alatt négy darab 40 mg-os injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek két darab 40 mg-os injekciót), majd két héttel később 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció egy napon) adnak Önnek. A továbbiakban 40 mg Imraldi-t kap minden második héten.

Amennyiben ennek az adagnak a hatása nem megfelelő, az orvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

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

Első alkalommal 40 mg, majd két héttel később 20 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy 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 nem használ, a kezelőorvosa heti 20 mg-ra is emelheti az adagot.

6 és 17 éves kor közötti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők:

Első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermekének kezelőorvosa 160 mg kezdőadagot (egy nap alatt négy darab 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két darab 40 mg-os injekció), majd két héttel később 80 mg-os (egy nap két 40 mg-os injekció formájában) adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Attól függően, hogy gyermeke hogyan reagál, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulcerózában a szokásos adag 160 mg a 0. héten (ezt az adagot egy nap alatt négy 40 mg-os injekcióban, vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekció formájában kaphatja meg), 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon) a 2. héten, majd ezt követően 40 mg minden második héten. A terápiás hatástól függően orvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek és serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon), amelyet két hét múlva 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 40 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja első alkalommal 160 mg (négy 40 mg-os injekció egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 80 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttek

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttenél a szokásos adag először 80 mg (két injekció egy napon), majd egy héttel a kezdőadag után 40 mg minden második héten beadva. Addig kell folytatnia az Imraldi beadását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adhatók az Imraldi-val egyidejűleg. Az Imraldi önmagában is alkalmazható.

Krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő gyermekek és serdülők 2 éves kortól

2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja 20 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 40 mg kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja 40 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az Imraldi-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni. Az utasításokat lásd a 7 pontban.

Ha az előírtnál több Imraldi-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban alkalmazta az Imraldi-t, mondja el ezt a kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni az Imraldi-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Imraldi adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja az Imraldi alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja az Imraldi alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Imraldi injekciót követően 4 hónapig vagy ezen túlmenően még bekövetkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos bőrkkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;

- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

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

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés;
- gyengeség vagy fáradtságérzés;
- köhögés;
- fülzúgás;
- zsibbadás;
- kettős látás;
- kar vagy lábgyengeség;
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik 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-nél kialakuló):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- 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 nemiszervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés érzés;

- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny (vérröggel együtt járó duzzadás);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkürités;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- vizenyő (a szövetek duzzadását okozó folyadékgyülem a szervezetben);
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- 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);
- rák, ideértve a nyirokrendszert megtámadó rákot (limfóma) és a melanómát is (bőrrák típus);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisnak nevezett betegség);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- szélütés;
- neuropátia (idegbántalom);
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívinfarktus;
- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérröggképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;

- az arc feldagadása;
- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (a máj elzsírosodása);
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- 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, érzékszervi zavar, a karok és a felsőtest zsibbadását okozó betegség);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegyesedés);
- bél átlyukadása;
- 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);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusszerű 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, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása;
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvérsejtszám;
- a vérsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa 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 az Imraldi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A doboz címkéjén 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 az Imraldi előretöltött fecskendő legfeljebb 25 °C-on, maximum 28 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt 28 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imraldi?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab.
- Egyéb összetevők: nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, hisztidin, hisztidin hidroklorid monohidrát, szorbitol, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Imraldi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 0,8 ml tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna oldat formájában kerül forgalomba.

Az Imraldi 1, 2, 4 vagy 6 előretöltött fecskendőt (I. típusú üveg), merev tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel, gumi dugattyúval, dugattyú rúddal, biztonsági hüvellyel védett hengerrel és az ujjtámasztó gyűrűvel a beteg általi alkalmazásra, és 2, 2, 4, vagy 6 alkoholos törlőt tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ

Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.

Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.

Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 351 51 00351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,

Unipessoal, Lda

Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL

Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

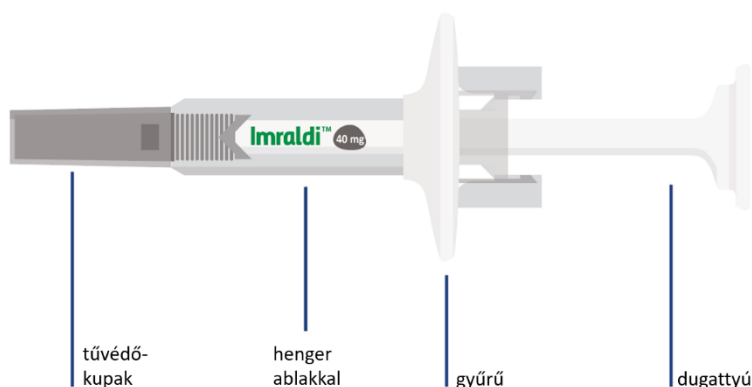
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

7. Utasítások

Gondosan kövesse az alábbi útmutatást, és rövid időn belül képes lesz magabiztosan beadni magának az injekciót.

- Mielőtt befecskendezi az injekciót, kérje meg a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mutassa meg, hogyan kell használni a fecskendőt. A kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek ellenőriznie kell, hogy Ön képes helyesen használni a fecskendőt.

Egyadagos előretöltött fecskendő



Miután teljesen lenyomja a dugattyút, a tű visszahúzódik, hogy megakadályozza a tű okozta sérülést.

Az előretöltött fecskendő karbantartása

A fecskendő tárolása

- Tárolja a fecskendőt a hűtőben, de ne fagyassza le.
- Hagyja a fecskendőt a kartondobozában, fénytől védve.
- A fecskendő gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő eldobása

- Minden fecskendőt csak egyszer használjon. Soha ne használja újra a fecskendőt.
- A használt fecskendőt a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerésze utasításainak megfelelően azonnal dobja el egy speciális tartályba.

Figyelmeztetések

- Ha leejtette a fecskendőt, és a tűvédő kupak rajta volt, felhasználhatja a fecskendőt.
Ha leejtette a fecskendőt, és a tűvédő kupak már nem volt rajta, nem használhatja fel a fecskendőt, mivel a tű szennyezett vagy sérült lehet.
- Ne használjon sérült fecskendőt.

Az injekció beadási helyének gondozása

- Válasszon ki egy több zsírszövetet tartalmazó területet az injekcióhoz:
Az injekciók beadásához általában a több zsírszövetet tartalmazó területek (pl. a has) a legmegfelelőbbek. Ezeket könnyebb összefogni, és lehetővé teszik a tű helyes beszúrását.
- Mindig más helyre adja be az injekciót:
A fekélyek és véráláfutások kialakulásának elkerülése érdekében olyan helyet válasszon az injekcióhoz, amelyet a közelmúltban nem használt.
- Lassan nyomja be a dugattyút:
Az injekció gyors beadása néha fájdalmat okozhat. Ha lassan nyomja be a dugattyút, az injekció nem fáj annyira.

Hogyan adja be a gyógyszert az előretöltött fecskendővel

1. Készítse elő a szükséges eszközöket



Helyezze az előretöltött fecskendőt és az alkoholos törlőket egy tiszta, száraz felületre.

- Ne felejtse el kezét mosni!
- Egyelőre ne vegye le a tűvédő kupakot!

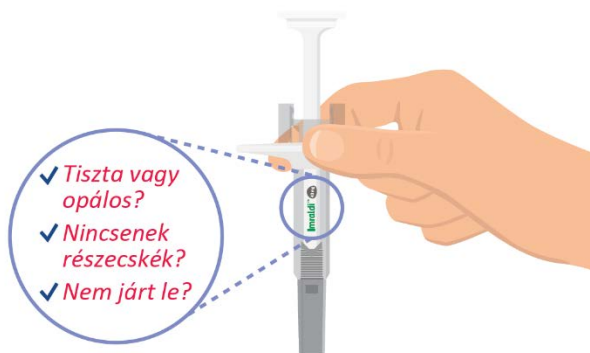
2. Várjon 15-30 percet



Várjon 15-30 percet, amíg az előretöltött fecskendő eléri a szobahőmérsékletet, ami csökkenti az injekció beadásával járó fájdalmat.

- Egyelőre ne vegye le a tűvédő kupakot!

3. Ellenőrizze a gyógyszert és a lejáratit időt

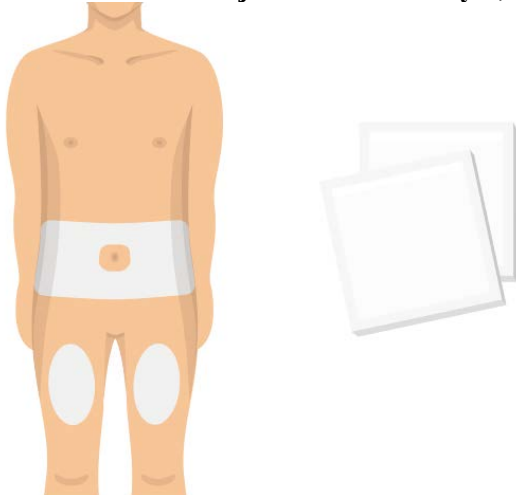


Mindig ellenőrizze, hogy a gyógyszer tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna, nem tartalmaz részecskéket, és nem járt le. Ha a gyógyszer nem tiszta–opálos átlátszóságú és színtelen–halványbarna színű, részecskéket tartalmaz, vagy lejárt, ne használja fel.

Az oldatban levegőbuborékok lehetnek, ez rendben van, nem kell eltávolítani őket.

- Egyelőre ne vegye le a tűvédő kupakot!

4. Válassza ki az injekció beadási helyét, és tisztítsa meg a bőrt

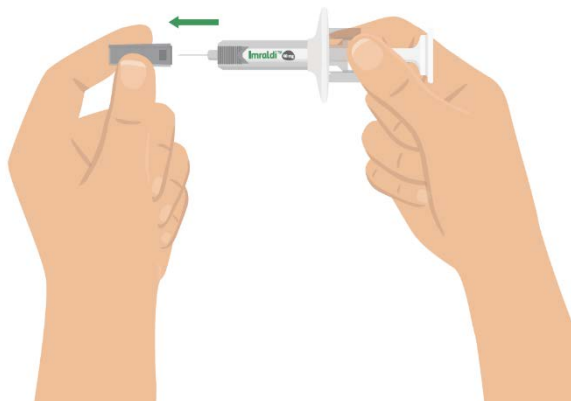


Válassza ki az injekció beadási helyét. Erre a legmegfelelőbb a hasa (kivéve a köldöke körüli területet) vagy a combja.

Tisztítsa meg az injekció beadási helyét egy alkoholos törlővel. Ne érintse meg a területet többé az injekció beadása előtt.

- Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr fájdalmas, véraláfutásos, heges, hámlik vagy kivörösödött.

5. Húzza le a tűvédő kupakot

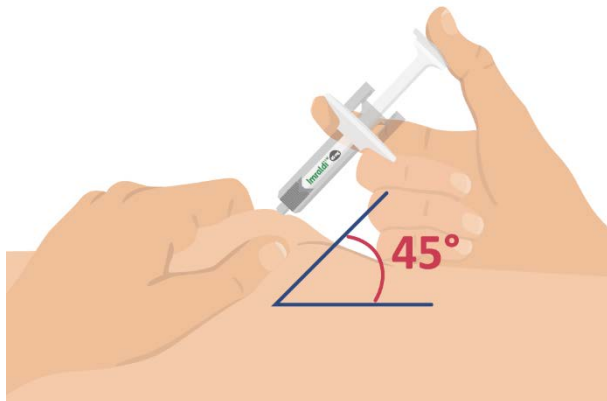


Óvatosan húzza le a tűvédő kupakot.

Teljesen természetes, hogy néhány csepp folyadék kijön a tűből.

Ha a tűvédő kupakot azelőtt leveszi, hogy készen állna az injekció beadására, **ne tegye vissza a kupakot**, mivel a tű elgörbülhet vagy megsérülhet. Véletlenül megszúrhatja magát vagy kinyomhatja a gyógyszert.

6. Fogja össze a bőrt, és szúrja be a tűt



Finoman fogja össze a bőrt, és teljesen szúrja be az injekciótűt körülbelül 45°-os szögben.

7. Teljesen nyomja be a dugattyút



Tartsa a fecskendőt mozdulatlanul, és teljesen nyomja be a dugattyút. Ezután emelje fel a hüvelykujját, hogy az injekciótű visszahúzódjon a fecskendőbe.

8. A fecskendő eltávolítása és eldobása

Beadta a dózist, ha...

- ✓ *a tű visszahúzódott*
- ✓ *a dugattyú teljes hosszában bement*
- ✓ *a gyógyszer nem folyt ki (néhány csepp rendben van)*



Távolítsa el a fecskendőt a bőrtől.

Az Imraldi beadása után ellenőrizze, hogy az injekciótű visszahúzódott, és a használt fecskendőt a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerésze utasításainak megfelelően azonnal dobja el egy speciális tartályba.

- Nem biztos abban, hogy beadta a dózist? Forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy a gyógyszerészéhez.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban adalimumab

Mielőtt 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.
- Az orvosa Betegkártyát is adni fog Önnek, az erre a készítményre vonatkozó fontos biztonsági információkkal, amit az Imraldi alkalmazása előtt és az Imraldi -val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a Betegkártyát a kezelés ideje alatt és az Ön (vagy a gyermeke) utolsó Imraldi injekciójától számított 4 hónapon keresztül.
- 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 Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imraldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imraldi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Imraldi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imraldi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Utasítások

1. Milyen típusú gyógyszer az Imraldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imraldi hatóanyaga az adalimumab, egy olyan gyógyszer, ami az Ön immunrendszerére (védekező rendszerére) fejt ki hatását.

Az Imraldi az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- reumás ízületi gyulladás,
- gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás,
- az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás,
- a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás,
- spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás,
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás,
- pikkelysömör,
- hidradenitisz szuppuratíva,
- Crohn-betegség,
- a nem fertőzőes eredetű, kifeléyesedő vastagbélgyulladás és
- a nem fertőzőes eredetű szemgyulladás.

Az Imraldi hatóanyaga, az adalimumab, monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek egy bizonyos célmolekulához kötődnek.

Az adalimumab egy tumor nekrozis faktornak (TNF α) nevezett fehérjéhez kötődik, amely a fentiekben felsorolt gyulladásos megbetegedésekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz kötődve az Imraldi csökkenti a gyulladásos folyamatot az említett betegségek esetén.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritis az ízületek gyulladásos betegsége.

Az Imraldi alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritis kezelésére. Ha Ön közepesen súlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritisben szenved, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, mint a metotrexát javasolt kezelni. Ha ezek a készítmények nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben javasolt az Imraldi alkalmazása a reumatoid arthritis kezelésére.

Az Imraldi-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritisben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

Az Imraldi lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc és csont károsodást, és javíthatja a fizikai funkciót.

Az Imraldi-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben az Imraldi önállóan alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és entezitisszel társult arthritis

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás és az inak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás, az ízületek gyulladásos betegségei, amelyek először általában gyermekkorban jelennek meg.

Az Imraldi alkalmazható 2 és 17 éves kor között a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis) és 6 és 17 éves kor között az inak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritis) kezelésére. A betegek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha ezek a készítmények nem hatnak megfelelő módon, akkor a betegek Imraldi-t kapnak a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és az entezitisszel társult arthritis kezelésére.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

Az Imraldi alkalmazható felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (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 készítmények nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentése érdekében Imraldi-t fog kapni.

Arthritis pszoriatika

Az arthritis pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

Az Imraldi alkalmazható a felnőttkori arthritis pszoriatika kezelésére. Az Imraldi lassíthatja az ízületekben a betegség által okozott porc és csontkárosodást, valamint javíthatja az ízületek működőképességét.

Pikkelysömör (pszoriázis) felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmököt is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termeléséhez vezet.

Az Imraldi alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére. Az Imraldi alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, legalább 30 kg-os gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

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.

Az Imraldi hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és 12 év feletti serdülők kezelésére alkalmazható. Az Imraldi 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 megfelelő módon, Imraldi-t fog kapni.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség a bél gyulladásos kórfolyamata.

Az Imraldi alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és a 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, akkor Imraldi-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Kolitisz ulceróza felnőtteknél és gyermekeknél

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

Az Imraldi alkalmazható közepesen súlyos - súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek és 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdhetik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, akkor Imraldi-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Felnőtt- és gyermekkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

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

Az Imraldi alkalmazható

- Felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfeneket érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás 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. Az Imraldi ezt a gyulladást csökkenti.

2. Tudnivalók az Imraldi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Imraldi-t

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön súlyos fertőzésben szenved, beleértve a 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. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imraldi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció

- Ha **allergiás reakciót** észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza az Imraldi-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzés

- Az Imraldi alkalmazása előtt, ha **fertőzésben** szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Imraldi-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója csökkent. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunista fertőzések (a legyengült immunrendszerrel együtt járó szokatlan fertőzések) és a szepszis (vérmérgezés). Ezek a fertőzések ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Orvosa az Imraldi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Tuberkulózis

- Imraldi-val kezelt betegeken **tuberkulózis** kialakulását észlelték, így a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A Betegkártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott. 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/visszatérő fertőzés

- Mondja el kezelőorvosának, ha olyan területen élt vagy olyan területre utazott, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis helyi, járványos betegségként előfordulnak.
- Mondja el kezelőorvosának visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb állapotát, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitisz B vírus

- Mondja el kezelőorvosának, ha ön **hepatitisz B vírus (HBV)**-hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Orvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. Az Imraldi a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 év feletti életkor

- Ha Ön 65 évnél idősebb, az Imraldi-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. Az Imraldi-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.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha **sebészeti vagy fogászati beavatkozás** előtt áll, mondja el kezelőorvosának, hogy Imraldi-kezelésben részesül. Orvosa az Imraldi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációs kórkép

- Ha **demielinizációval** (az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél (mint amilyen a szklerózis multiplex), kezelőorvosa dönti el, hogy az Imraldi-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos **védőoltások** legyengített, de élő baktériumokat vagy vírusokat tartalmaznak, amelyek betegségeket okozhatnak, ezért nem adhatóak az Imraldi-kezelés során. Védőoltás adását megelőzően beszéljen orvosával. Ajánlott, hogy – ha lehetséges –, a gyermekeknek az Imraldi-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden életkorúknak megfelelő védőoltást. Ha a terhessége alatt Imraldi-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően körülbelül 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Imraldi-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- **Enyhe szívelégtelenség** esetén, az Imraldi-kezelés során a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Imraldi-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha csillapíthatatlan **láza** van, **véraláfutása** van, vagy könnyen **vérzik** és **sápadtnak** látszik, értesítse orvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.

Rák

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az Imraldi-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő gyermekeknél vagy felnőtt betegeknél bizonyos **daganatfajta** jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy **limfóma** (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki. Amennyiben Imraldi-t kap, kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték Imraldi-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve merkaptopurinnal is kezeltek. Közölje orvosával, ha az Imraldi-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint szed.
- Ezen kívül, **nem melanomás bőrrák** kialakulását észlelték Imraldi-val kezelt betegeken. Ha új sérült bőrterületek jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévő területek külleme megváltozik, tájékoztassa orvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF α -blokkolóval kezelt betegeken **nem limfóma természetű rákos daganatok** kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF α -blokkolóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Lupusz-szerű szindróma

- Ritka esetekben az Imraldi lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Ne adjon Imraldi-t 2 éves kor alatti, gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban szenvedő gyermekeknek.
- Ne használja a 40 mg-os előretöltött injekciós tollat, ha ettől eltérő dózis alkalmazása ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és az Imraldi

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

Az Imraldi együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-eket).

Imraldi-val kezelték nem kaphatnak anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását az utolsó Imraldi injekciót követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazása előtt.
- Az Imraldi csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a szüléti rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt az Imraldi alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Imraldi-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 Imraldi-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

Az Imraldi csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Imraldi alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

Az Imraldi nátriumot és szorbitolt tartalmaz

Szorbit

Ez a gyógyszer 20 mg szorbitot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Nátrium

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

3. Hogyan kell alkalmazni az Imraldi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Reumatoid arthritisben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) és pszoriázisos arthritisben szenvedő felnőttek

A forgalomban lévő Imraldi előretöltött fecskendővel és előretöltött injekciós tollal csak a teljes 40 mg-os adag beadása lehetséges. Ezért az Imraldi előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll nem alkalmazható azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a teljes 40 mg-os adagnál kisebb adag szükséges. Ha más adag szükséges, a kívánt adag alkalmazását lehetővé tevő más kiszerelést kell választani.

Az Imraldi-t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A készítmény szokásos adagja reumatoid arthritisben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) és pszoriázisos arthritisben szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetente egy adagban alkalmazva.

Reumatoid arthritisben az Imraldi alkalmazása során a metotrexát kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben az Imraldi önállóan alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid artritisze van és az Imraldi 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, serdülők és felnőttek

2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

Az Imraldi ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Az inak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Pikkelysömörben szenvedő felnőttek

A pikkelysömörben szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve. Imraldi injekciót az orvos által meghatározott ideig kell alkalmazni. Ha ez nem használ, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra növelheti az adagot.

Plakkos pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

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

Az Imraldi ajánlott dózisa első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.

4 és 17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott dózisa első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

Az Imraldi javasolt adagolása hidradenitisz szuppuratíva kezdő kezelésére 160 mg (négy darab 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két darab 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), melyet 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, kezelőorvosának utasítása szerint. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12 és 17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők

A javasolt kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ. Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente adott 40 mg Imraldi-kezelésre, kezelőorvosa megemelheti az adagot heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra.

Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegségben a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd 2 héttel később 40 mg minden második héten. Ha gyorsabb hatás szükséges, akkor orvosa 160 mg-ra növelheti a kezdőadagot (ez esetben egy nap alatt négy darab 40 mg-os injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek két darab 40 mg-os injekciót), majd két héttel később 80 mg-ot (két 40 mg-os

injekció egy napon) adnak Önnek. A továbbiakban 40 mg Imraldi-t kap minden második héten. Amennyiben ennek az adagnak a hatása nem megfelelő, az orvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

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

Első alkalommal 40 mg, majd két héttel később 20 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy 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 nem használ, a kezelőorvosa heti 20 mg-ra is emelheti az adagot.

6 és 17 éves kor közötti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők:

Első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, kezelőorvosa 160 mg kezdőadagot (egy nap alatt négy darab 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két darab 40 mg-os injekció), majd két héttel később 40 mg-os (két 40 mg-os injekció egy napon) adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Attól függően, hogy gyermeke hogyan reagál, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulcerózában a szokásos adag 160 mg a 0. héten (ezt az adagot egy nap alatt négy 40 mg-os injekcióban, vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekció formájában kaphatja meg), 80 mg a második. Héten (két 40 mg-os injekció egy napon), majd ezt követően 40 mg minden második héten. A terápiás hatástól függően orvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek és serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon), amelyet két hét múlva 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 40 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja első alkalommal 160 mg (négy 40 mg-os injekció egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 80 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttek

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttenél a szokásos adag először 80 mg (két injekció egy napon), majd 1 héttel a kezdőadag után 40 mg minden második héten beadva. Addig kell folytatnia az Imraldi beadását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adhatók az Imraldi-val egyidejűleg. Az Imraldi önmagában is alkalmazható.

Krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő gyermekek és serdülők 2 éves kortól

2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja 20 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja 40 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az Imraldi-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni. Az utasításokat lásd a 7 pontban.

Ha az előírtnál több Imraldi-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban alkalmazta az Imraldi-t, mondja el ezt a kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni az Imraldi-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Imraldi adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja az Imraldi alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja az Imraldi alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Imraldi injekciót követően 4 hónapig vagy ezen túlmenően még bekövetkezhettek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos bőrkíütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

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

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés;
- gyengeség vagy fáradtságérzés;
- köhögés;
- fülzúgás;
- zsibbadás;
- kettős látás;
- kar vagy lábgyengeség;
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik 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-nél kialakuló):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkíütés;
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- belfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövetgyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemiszervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzészavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is);
- látászavar;
- szemgyulladás;

- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny (vérröggel együtt járó duzzadás);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikka-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrvizsketés;
- viszkető bőrkürités;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- vizenyő (a szövetek duzzadását okozó folyadékgyülem a szervezetben);
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási képesség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- opportunista 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);
- rák, ideértve a nyirokrendszert megtámadó rákot (limfóma) és a melanómát is (bőrrák típus);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisnak nevezett betegség);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- szélütés;
- neuropátia (idegbántalom);
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívinfarktus;
- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);

- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;
- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (a máj elzsírosodása);
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- 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 okozó betegség);
- szívleállás;
- tüdőfibrozis (tüdőhegyesedés);
- bél átlukadása;
- 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);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- hepatoszlénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása;
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvérsejtszám;

- a vérzsír szint emelkedése;
- emelkedett májenzim szint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós vizsgálati eredmény).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa 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 az Imraldi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A doboz címkéjén 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 toll az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy önmagában az Imraldi előretöltött injekciós toll legfeljebb 25 °C-on, maximum 28 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a injekciós tollat 28 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe. Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a injekciós tollat a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imraldi?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab.
- Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, hisztidin, hisztidin hidroklorid monohidrát, szorbitol, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Imraldi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 0,8 ml tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna oldat formájában kerül forgalomba.

Az Imraldi egy előretöltött fecskendőt (I. típusú üveg) – merev tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel, gumi dugattyúval, a beteg általi alkalmazásra – tartalmazó 1, 2, 4, vagy 6 előretöltött injekciós tollat, merev tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel, gumi dugattyúval, a beteg általi alkalmazásra, és 2, 2, 4, vagy 6 alkoholos törlőt tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

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

7. Utasítások

Gondosan kövesse az alábbi útmutatást, és rövid időn belül képes lesz magabiztosan beadni magának az injekciót.

- Mielőtt befecskendezi az injekciót, kérje meg a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mutassa meg, hogyan kell használni az injekciós tollat. A kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek ellenőriznie kell, hogy Ön képes helyesen használni a injekciós tollat.

Egyadagos előretöltött injekciós toll



Az előretöltött injekciós tollon nincs gomb.

A tű a zöld alap alatt található. Amikor az előretöltött injekciós tollat a bőréhez nyomja, az injekció befecskendezése automatikusan megkezdődik,

Az előretöltött injekciós toll karbantartása

A injekciós toll tárolása

- Tárolja a injekciós tollat a hűtőben, de ne fagyassza le.
- Hagyja a injekciós tollat a kartondobozában, fénytől védve.
- A injekciós toll gyermekektől elzárva tartandó!

A injekciós toll eldobása

- Minden injekciós tollat csak egyszer használjon. Soha ne használja újra a injekciós tollat.
- A használt injekciós tollat a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerésze utasításainak megfelelően azonnal dobja el egy speciális tartályba.

Figyelmeztetések

- Ha leejtette a injekciós tollat, és a tûvédő kupak rajta volt, felhasználhatja a injekciós tollat. Ha leejtette a injekciós tollat, és a tûvédő kupak már nem volt rajta, nem használhatja fel a injekciós tollat, mivel a tű szennyezett vagy sérült lehet.
- Ne használjon sérült injekciós tollat.

Az injekció beadási helyének előkészítése

- Válasszon ki egy több zsírszövetet tartalmazó területet az injekcióhoz:
Az injekciók beadásához általában több zsírszövetet tartalmazó területek (pl. a has) a legmegfelelőbbek. Ezeket könnyebb összefogni, és lehetővé teszik a tű helyes beszúrását.
- Mindig más helyre adja be az injekciót:
A fekélyek és véráláfutások kialakulásának elkerülése érdekében olyan helyet válasszon az injekcióhoz, amelyet a közelmúltban nem használt.

Hogyan adja be a gyógyszert az előretöltött injekciós tollal

1. Készítse elő a szükséges eszközöket



Helyezze az előretöltött injekciós tollat és az alkoholos törlőket egy tiszta, száraz felületre.

- Ne felejtse el kezét mosni!
- Egyelőre még ne vegye le a tűvédő kupakot!

2. Várjon 15-30 percet



Várjon 15-30 percet, amíg az előretöltött injekciós toll eléri a szobahőmérsékletet, ami csökkenti az injekció beadásával járó fájdalmat.

- Egyelőre ne vegye le a tűvédő kupakot!

3. Ellenőrizze a gyógyszert és a lejáratí időt

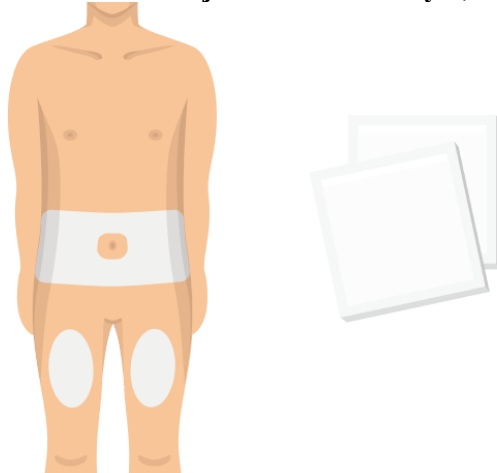


Mindig ellenőrizze, hogy a gyógyszer tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna, nem tartalmaz részecskéket, és nem járt le. Ha a gyógyszer nem tiszta–opálos átlátszóságú és színtelen–halványbarna színű, részecskéket tartalmaz, vagy lejárt, ne használja fel.

Az oldatban levegőbuborékok lehetnek, ez rendben van, nem kell eltávolítani őket.

- Egyelőre ne vegye le a tűvédő kupakot!

4. Válassza ki az injekció beadási helyét, és tisztítsa meg a bőrt

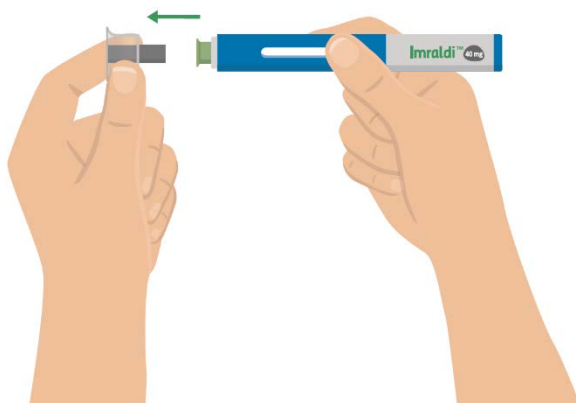


Válassza ki az injekció beadási helyét. Erre a legmegfelelőbb a hasa (kivéve a köldöke körüli területet) vagy a combja.

Tisztítsa meg az injekció beadási helyét egy alkoholos törlővel. Ne érintse meg a területet többé az injekció beadása előtt.

- Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr fájdalmas, véraláfutásos, heges, hámlik vagy kivörösödött.

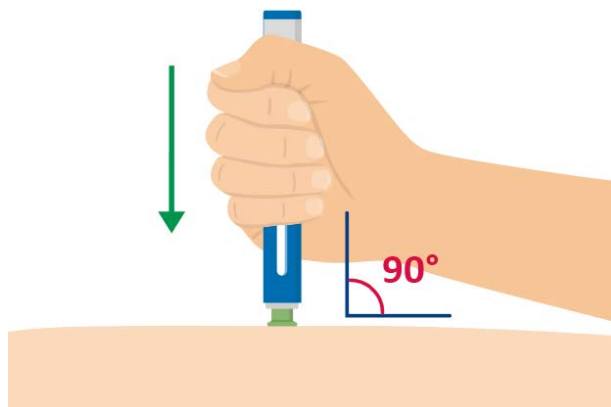
5. Húzza le az átlátszó injekciőtűvédő kupakot



Óvatosan húzza le a fém maggal ellátott átlátszó tűvédő kupakot a injekciós tollról. Teljesen természetes, hogy néhány csepp folyadék kijön a tűből.

Ha a tűvédő kupakot azelőtt leveszi, hogy készen állna az injekció beadására, **ne tegye vissza a kupakot**, mivel a tű elgörbülhet vagy megsérülhet. Véletlenül megszúrhatja magát vagy kinyomhatja a gyógyszert.

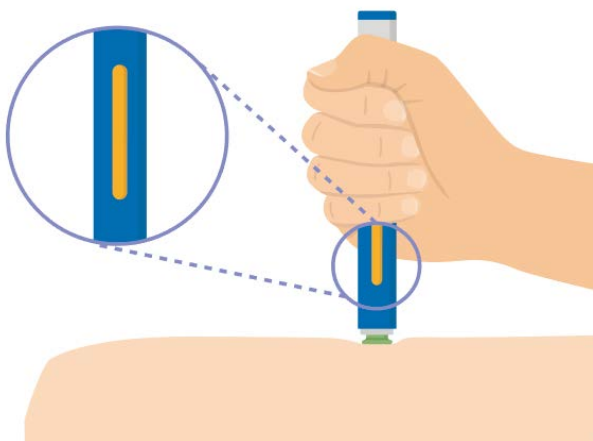
6. Helyezze az injekció beadási helyére a zöld alapot, nyomja le, és tartsa lenyomva



Helyezze a zöld alapot merőlegesen (90°-os szögben) a bőrre, és a befecskendezés megkezdéséhez határozott mozdulattal nyomja le az egész előretöltött injekciós tollat.

- Amikor lenyomja, megkezdődik az injekció befecskendezése. Ekkor hallhatja az első kattánást.

7. Tartsa lenyomva



Tartsa a injekciós tollat lenyomva, amíg a sárga kijelző kitölti a gyógyszerellenőrző ablakot, majd teljesen megáll.

- Néhány másodperccel később hallhatja a második kattánást.

8. Az injekció beadásának ellenőrzése, és az injekciós toll eldobása

Beadta a dózist, ha...

- ✓ *a „teljes” ablak sárga*
- ✓ *a gyógyszer nem folyt ki (néhány csepp rendben van)*



Az Imraldi beadása után ellenőrizze, hogy a gyógyszerellenőrző ablak teljesen sárga.

A használt injekciós tollat a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerésze utasításainak megfelelően azonnal dobja el egy speciális tartályba.

- Nem biztos abban, hogy beadta a dózist? Forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy a gyógyszerészéhez.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imraldi 40 mg/0,8 ml oldatos injekció adalimumab

Mielőtt elkezdi gyermekénél 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.
- Az orvosa Betegkártyát is adni fog Önnek, az erre a készítményre vonatkozó fontos biztonsági információkkal, amit az Imraldi gyermekénél való alkalmazása előtt és az Imraldi-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál vagy gyermekénél ezt a Betegkártyát a kezelés ideje alatt és az Ön vagy a gyermeke utolsó Imraldi injekciójától számított 4 hónapon keresztül.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei a gyermekéhez 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 az Imraldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imraldi gyermekénél való alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Imraldi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imraldi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Utasítások

1. Milyen típusú gyógyszer az Imraldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imraldi hatóanyaga az adalimumab, egy olyan gyógyszer, ami az Ön immunrendszerére (védekező rendszerére) fejti ki hatását.

Az Imraldi az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás,
- az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás,
- gyermekkori plakkos pikkelysömör,
- serdülőkori hidradenitisz szuppuratíva,
- gyermekkori Crohn-betegség,
- gyermek- és serdülőkori kolitisz ulceróza,
- gyermekkori nem fertőzőes eredetű szemgyulladás.

Az Imraldi hatóanyaga, az adalimumab, monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek egy bizonyos célmolekulához kötődnek.

Az adalimumab egy tumor nekrosis faktornak (TNF α) nevezett fehérjéhez kötődik, amely a fentiekben felsorolt gyulladásos megbetegedésekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz kötődve az Imraldi csökkenti a gyulladásos folyamatot az említett betegségek esetén.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz és entezitisszel társult artritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás és az ínak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás, az ízületek gyulladásos betegségei, amelyek először általában gyermekkorban jelennek meg.

Az Imraldi alkalmazható poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz és entezitisszel társult artritisz kezelésére. A betegek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha ezek a készítmények nem hatnak megfelelő módon, akkor a betegek Imraldi-t kapnak a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz és az entezitisszel társult artritisz kezelésére.

Gyermekkori plakkos pikkelysömör

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kerges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körömöket is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termelődéséhez vezet.

Az Imraldi alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, 4 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

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 góccok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, pl. a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

Az Imraldi hidradenitisz szuppuratívában szenvedő 12 év feletti serdülők kezelésére alkalmazható. Az Imraldi 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 megfelelő módon, Imraldi-t fog kapni.

Gyermekkori Crohn-betegség

A Crohn-betegség a bél gyulladásos kórfolyamata.

Az Imraldi alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. A betegeket először másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, akkor a betegek Imraldi-t kapnak a panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Gyermek- és serdülőkori kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége. Az Imraldi a 6 és 17 éves kor közötti, kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére szolgál. Gyermekeének először más gyógyszereket adnak. Ha a gyermekénél ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, úgy a kolitisz ulceróza okozta jelek és tünetek enyhítésére Imraldit adnak.

Gyermekkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

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

Az Imraldi alkalmazható 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás 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. Az Imraldi ezt a gyulladást csökkenti.

2. Tudnivalók az Imraldi gyermekénél való alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Imraldi-t

- Ha gyermeke allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha gyermeke súlyos fertőzésben szenved, beleértve a tuberkulózist (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermeke 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 volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imraldi alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció

- Ha gyermeke **allergiás reakciót** észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza az Imraldi-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzés

- Az Imraldi alkalmazása előtt **fertőzésben** szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Imraldi-kezelés során gyermeke könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a gyermeke légzésfunkciója csökkent. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunist fertőzések (a legyengült immunrendszerrel együtt járó szokatlan fertőzések) és a szepszis (vérmérgezés). Ezek a fertőzések ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermeke bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Orvosa az Imraldi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Tuberkulózis

- Imraldi-val kezelt betegeken **tuberkulózis** kialakulását észlelték, így a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja gyermekénél a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A Betegkártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermeke bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy gyermeke tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott. 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/visszatérő fertőzés

- Mondja el kezelőorvosának, ha gyermeke olyan területen élt vagy olyan területre utazott, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis helyi, járványos betegségként előfordulnak.
- Mondja el kezelőorvosának gyermeke visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb olyan állapotát, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitisz B vírus

- Mondja el kezelőorvosának, ha gyermeke **hepatitisz B vírus (HBV)**-hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. A gyermeke kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie gyermekénél. Az Imraldi a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha gyermeke más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha gyermeke **sebészeti vagy fogászati beavatkozás** előtt áll, mondja el kezelőorvosának, hogy gyermeke Imraldi-kezelésben részesül. Orvosa az Imraldi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációs kórkép

- Ha gyermeke **demielinizációval** (az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki gyermekénél (mint amilyen a szklerózis multiplex), kezelőorvosa dönti el, hogy az Imraldi-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e a gyermeke esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermeke olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos **védőoltások** legyengített, de élő baktériumokat vagy vírusokat tartalmaznak, amelyek betegségeket okozhatnak, ezért nem adhatóak az Imraldi-kezelés során. Védőoltás gyermekének történő adását megelőzően beszéljen orvosával. Ajánlott, hogy – ha lehetséges –, a gyermekeknek az Imraldi-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden életkorúknak megfelelő védőoltást. Ha a terhessége alatt Imraldi-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően körülbelül 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Imraldi-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- **Enyhe szívelégtelenség** esetén, az Imraldi-kezelés során a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermekének volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha gyermeke új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy gyermeke kaphat-e Imraldi-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha gyermekének csillapíthatatlan **láza** van, **véraláfutása** van, vagy könnyen **vérviz** és **sápadtnak** látszik, értesítse orvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.

Rák

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az Imraldi-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő gyermekeknél vagy felnőtteknél bizonyos **daganatfajta** jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy **limfóma** (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki. Amennyiben gyermeke Imraldi-t kap, kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték Imraldi-val kezelt betegeknek. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve merkaptopurinnal is kezelték. Közölje orvosával, ha gyermeke az Imraldi-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint szed.
- Ezen kívül, **nem melanomás bőrrák** kialakulását észlelték Imraldi-val kezelt betegeken. Ha új sérült bőrterületek jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévő területek külleme megváltozik, tájékoztassa orvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF α -blokkolóval kezelt betegeken **nem limfóma természetű rákos daganatok** kialakulását észlelték. Ha gyermeke COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF α -blokkolóval végzett kezelés megfelelő-e a gyermeke számára.

Lupuszszerű szindróma

- Ritka esetekben az Imraldi lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Egyéb gyógyszerek és az Imraldi

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

Az Imraldi együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-eket).

Imraldi-val kezelt gyermeke nem kaphat anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását az utolsó Imraldi injekciót követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazása előtt.
- Az Imraldi csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a szülési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesült nőknél.
- az Imraldi alkalmazható a szoptatás ideje alatt.
- Ha a terhessége alatt Imraldi-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 Imraldi-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

Az Imraldi csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Imraldi alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

Az Imraldi nátriumot és szorbitolt tartalmaz

Szorbit

Ez a gyógyszer 20 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette gyermekét, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Nátrium

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

3. Hogyan kell alkalmazni az Imraldi-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. Orvosa az Imraldi egyéb hatáserősségét is felírhatja a gyermekének, ha más dózisra van szüksége.

Ismeretlen eredetű sokízületi gyulladásban szenvedő gyermekek és serdülők

2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Az inak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb testtömegű, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

Az Imraldi ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Plakkos pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

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

Az Imraldi ajánlott dózisa első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.

4 és 17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott dózisa első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12 és 17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők

A javasolt kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ. Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente 40 mg Imraldi-kezelésre, kezelőorvosa megemelheti az adagot heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra.

Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

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

Első alkalommal 40 mg, majd két héttel később 20 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermeke kezelőorvosa 80 mg-os kezdőadagot (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 a dózis nem hat kellőképpen, gyermeke kezelőorvosa heti 20 mg-ra is emelheti az adagot.

6 és 17 éves kor közötti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermekének kezelőorvosa 160 mg kezdőadagot (egy nap alatt négy darab 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két darab 40 mg-os injekció), majd két héttel később 80 mg-os (egy nap két 40 mg-os injekció formájában) adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Attól függően, hogy gyermeke hogyan reagál, gyermeke kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek és serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon), amelyet két hét múlva 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 40 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi 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 szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő gyermekek és serdülők 2 éves kortól

2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja 20 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva. Gyermeke kezelőorvosa 40 mg kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja 40 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva. Gyermeke kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az Imraldi-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni. Az utasításokat lásd a 7 pontban.

Ha az előírtnál több Imraldi-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál több Imraldi-t adott be, vagy gyakrabban alkalmazta az Imraldi-t, mondja el ezt a gyermeke kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha az előírtnál kevesebb Imraldi-t alkalmazott

Ha véletlenül kevesebb Imraldi-t adott be, vagy ritkábban alkalmazta az Imraldi-t, mondja el ezt a gyermeke kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni az Imraldi-t

Ha elfelejtette beadni gyermekének az injekciót, adja be a következő Imraldi adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja az Imraldi alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja az Imraldi alkalmazását, meg kell beszélni gyermeke kezelőorvosával. Gyermeke tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Imraldi injekciót követően 4 hónapig vagy ezen túlmenően még bekövetkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nyelési nehézség során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

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

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés;
- gyengeség vagy fáradtságérzés;
- köhögés;
- fülzúgás;
- zsibbadás;
- kettős látás;
- kar vagy lábgyengeség;
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik 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-nél kialakuló):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- 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 nemiszervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;

- vérömleny (vérröggel együtt járó duzzadás);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikka-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkütiés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- vizenyő (a szövetek duzzadását okozó folyadékgyülem a szervezetben);
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási képesség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- opportunist fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák, ideértve a nyirokrendszert megtámadó rákot (limfóma) és a melanómát is (bőrrák típus);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisnak nevezett betegség);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- szélütés;
- neuropátia (idegbántalom);
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívinfarktus;
- zsákyszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögzépződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;
- epehólyaggyulladás, epekövesség;

- zsírmáj (a máj elzsírosodása);
- 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-nél kialakuló):

- 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 okozó betegség);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bél átlukadása;
- 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);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (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 (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása;
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám;
- a vérsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermeknél 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 az Imraldi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A doboz címkéjén feltüntetett lejáratási idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejáratási idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti 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 az Imraldi?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab.
- Egyéb összetevők: nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, hisztidin, hisztidin hidroklorid monohidrát, szorbitol, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Imraldi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imraldi 40 mg oldatos injekció injekciós üvegben, 0,8 ml tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna oldat formájában kerül forgalomba.

Az Imraldi egy adalimumab oldatot tartalmazó injekciós üveg. Egy csomag 2 darab, egy-egy injekciós üveget tartalmazó dobozt, 1 üres steril fecskendő, 1 tűt, 1 injekciós üveg adaptert és 2 db alkoholos törlőkendőt tartalmaz.

Az Imraldi injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és előretöltött injekciós tollban is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

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

7. Utasítások

Az alábbi utasítások ismertetik az Imraldi injekció beadásának módját. Kérjük, olvassa el figyelmesen ezeket az utasításokat, és kövesse lépésről lépésre. Gyermekke kezelőorvosa vagy a nővér megtanítja Önnek az öninjekciózás technikáját és tájékoztatja a gyermekének beadandó adagról. Ne kíséreljen meg injekciót beadni gyermekének mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy érti az injekció elkészítésének és beadásának módját. Megfelelő gyakorlás után az öninjekciózás elsajátítható, vagy az injekciót beadhatja egy másik személy, pl. családtag vagy barát.

Amennyiben az alábbi lépések nem a leírtak szerint kerülnek végrehajtásra, szennyeződés alakulhat ki, amely gyermekénél fertőzés kialakulásához vezethet.

Az injekció nem keverhető más gyógyszerrel azonos fecskendőben vagy üvegben.

Az injekciós üveg karbantartása

Az injekciós üveg tárolása

- Tárolja az injekciós üveget a hűtőben, de ne fagyassza le.
- Hagyja az injekciós üveget a kartondobozában, fénytől védve.
- Az injekciós üveg gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg eldobása

- Minden injekciós üveg csak egyszer használjon. Soha ne használja újra az injekciós üveget és egyéb összetevőket.
- A használt injekciós üveget a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerésze utasításainak megfelelően azonnal dobja el egy speciális tartályba.

Az injekció beadási helyének gondozása

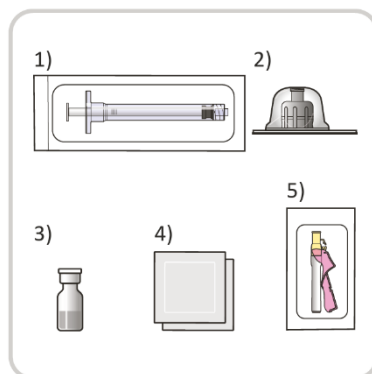
- Válasszon ki egy több zsírszövetet tartalmazó területet az injekcióhoz:
Az injekciók beadásához általában a több zsírszövetet tartalmazó területek (pl. a has) a legmegfelelőbbek. Ezeket könnyebb összefogni, és lehetővé teszik a tű helyes beszúrását.
- Mindig más helyre adja be az injekciót:
A fekélyek és véraláfutások kialakulásának elkerülése érdekében olyan helyet válasszon az injekcióhoz, amelyet a közelmúltban nem használt.
- Lassan nyomja be a dugattyút:
Az injekció gyors beadása néha fájdalmat okozhat. Ha lassan nyomja be a dugattyút, az injekció nem fáj annyira.

Hogyan adja be a gyógyszert az injekciós üveggel

1) Előkészítés

- Győződjön meg arról, hogy ismeri az adagoláshoz szükséges megfelelő mennyiséget (térfogatot). Ha nem ismeri a mennyiséget, **ÁLLJON MEG ITT** és további utasításokért forduljon orvosához!
- Szüksége lesz egy külön gyűjtőedényre, pl. olyanra, mint amit éles/szűrő eszközök esetében használnak, vagy amelyet a nővér, az orvos vagy a gyógyszerész tanácsol. Helyezze a gyűjtőedényt az Ön által használt munkafelületre.
- Alaposan mosson kezet.
- A csomagolásból vegyen ki egy dobozt, amely egy fecskendőt, egy injekciós üveg adaptert, egy injekciós üveget, két alkoholos törlőkendőt és egy injekciós tűt tartalmaz. Ha egy második doboz is van a csomagolásban egy későbbi injekcióhoz, azt azonnal helyezze vissza a hűtőszekrénybe.
- Nézze meg a lejáratát a felhasználandó dobozon. **NE HASZNÁLJON FEL** semmilyen eszközt a dobozon látható lejáratát idő után!

- Készítse elő az alábbi eszközöket a tiszta felületre, de még **NE VEGYE** ki azokat a csomagolásukból!
- o 1) egy 1 ml-es fecskendő
- o 2) egy injekciós üveg adapter
- o 3) egy injekciós üveg Imraldi oldatos injekció gyermekgyógyászati alkalmazásra
- o 4) két alkoholos törlőkendő
- o 5) egy injekciós tű

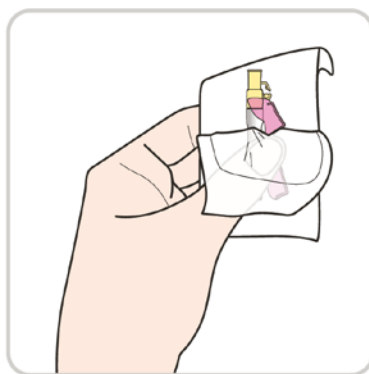


- Az Imraldi tiszta vagy opálos és színtelen vagy halványbarna oldat. **NE HASZNÁLJA FEL**, ha a folyadék nem tiszta–opálos átlátszóságú és színtelen–halványbarna színű, vagy részecskék vannak benne!

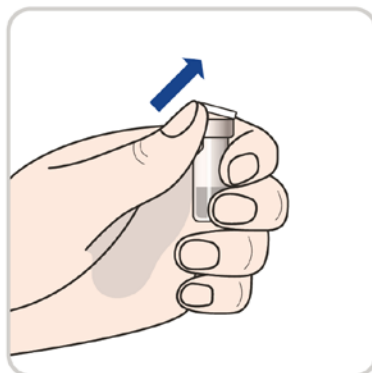
2) Az Imraldi injekció beadásra történő előkészítése

Általános kezelési utasítás: **NE DOBJON KI** semmilyen eszközt hulladékként mindaddig, ameddig az injekciót be nem adta!

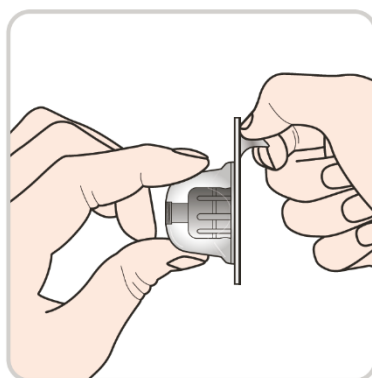
- Készítse elő a injekciós tűt úgy, hogy a csomagolás sárga fecskendő-csatlakozó (kónusz) felőli végétől részben felnyitja a csomagolást. Először csak annyira nyissa fel a csomagolást, hogy hozzáférhető legyen a sárga fecskendő-csatlakozó (kónusz). Tegye vissza a munkafelületre a csomagolást úgy, hogy annak átlátszó oldala felfelé nézzen.



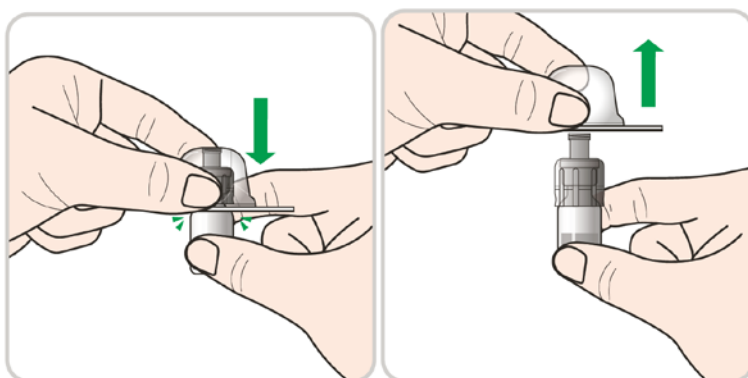
- Pattintsa le az injekciós üveg fehér műanyag kupakját úgy, hogy látható legyen az injekciós üveg dugójának teteje.



- Az egyik alkoholos törlőkendővel törölje le az injekciós üveg dugóját. **NE** érintse meg az injekciós üveg dugóját, miután letörölte azt az alkoholos kendővel!
- Húzza le az injekciós üveg adapter védőlapját, de ne vegye ki az adaptert.



- Tartsa az injekciós üveget a dugóval felfelé.
- Mialatt az adapter még az átlátszó csomagolásban van, illessze azt az injekciós üveg dugójához úgy, hogy lefelé nyomja mindaddig, amíg az adapter a helyére nem pattan.
- Amikor megbizonyosodott arról, hogy az adapter csatlakozik az injekciós üveghez, húzza le a csomagolást az adatterről.
- Finoman helyezze az adapterrel ellátott injekciós üveget a tiszta munkafelületre. Vigyázzon arra, hogy ne boruljon fel. **NE** érintse meg az adaptert.

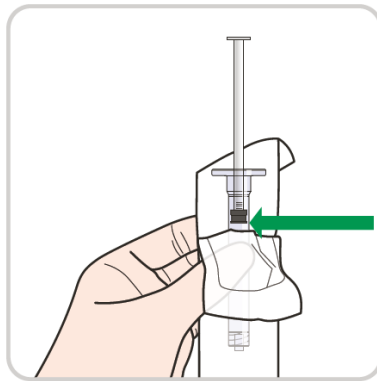


- Készítse elő a fecskendőt oly módon, hogy részlegesen lehúzza a védőlapot a csomagolás fehér dugattyú felőli végéről.
- Csak annyira húzza le az átlátszó védőlapot, hogy hozzáférhető legyen a fehér dugattyú, de ne vegye ki a fecskendőt a csomagolásból.
- Tartsa kézben a fecskendő csomagolását és **LASSAN** húzza kifelé a fehér dugattyút 0,1 ml-rel nagyobb jelzésig, mint amit az orvos rendelt. (Például, ha a rendelt adag 0,5 ml, húzza kifelé a dugattyút 0,6 ml-es jelzésig). **SOHA NE** húzza a dugattyút a 0,9 ml-es jelzésen túl, tekintet nélkül a rendelt adagra!

- A rendelt adag térfogatát egy későbbi lépésben fogja beállítani.
- **NE HÚZZA KI** teljesen a fehér dugattyút a fecskendőből!

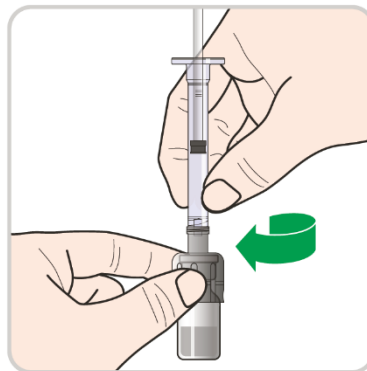
MEGJEGYZÉS:

- Ha a fehér dugattyút teljesen kihúzta a fecskendőből, dobja ki a fecskendőt, és egy újabb fecskendő beszerzése céljából lépjen kapcsolatba azzal a személlyel, akitől az Imraldi-t beszerezte. **NE** próbálja visszahelyezni a fehér dugattyút a fecskendőbe!

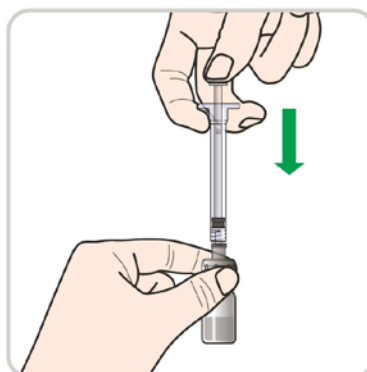


Dózis + 0,1 ml

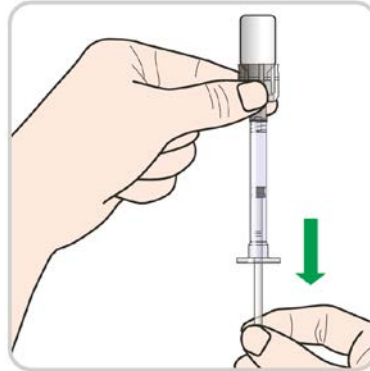
- **NE** használja a fehér dugattyút arra, hogy annál fogva vegye ki a fecskendőt a csomagolásból. Fogja meg a fecskendőt a jelzésekkel ellátott részén, és húzza ki így a csomagolásból. **SOHA NE** tegye le a fecskendőt!
- Miközben szilárdan tartja az adaptert, helyezze a fecskendő csúcsát az adapterbe, és egyik kezével forgassa a fecskendőt az óramutató járásának irányába addig, amíg az nem rögzül. **NE** szorítsa rá túl erősen!



- Miközben tartja az injekciós üveget, nyomja le teljesen a fecskendő fehér dugattyúját. Ez a lépés fontos ahhoz, hogy ki lehessen mérni a megfelelő adagot. Tartsa teljesen lenyomva a fehér dugattyút, és fordítsa meg az injekciós üveget és a fecskendőt úgy, hogy az injekciós üveg kerüljön felülre.



- **LASSAN** húzza vissza a fehér dugattyút 0,1 ml-rel tovább, mint a rendelt adag. Ez fontos ahhoz, hogy ki lehessen mérni a megfelelő adagot. A rendelt adag térfogatát a 4. lépésben (Az adag kimérése) állítja majd be. Ha a rendelt adag 0,5 ml, húzza vissza a fehér dugattyút a 0,6 ml-es jelzésig. Látni fogja, amint a gyógyszert tartalmazó folyadék az injekciós üvegből a fecskendőbe áramlik.



- Nyomja vissza teljesen a fehér dugattyút, hogy a gyógyszert tartalmazó folyadék visszakerüljön az injekciós üvegbe. Ezután ismételtén, **LASSAN** húzza vissza a fehér dugattyút 0,1 ml-rel tovább, mint a rendelt adag. Ez a lépés fontos a megfelelő adag kiméréséhez és annak érdekében, hogy ne alakuljanak ki légbuborékok, illetve levegőzárványok a gyógyszert tartalmazó folyadékban. A rendelt adag térfogatát a 4. lépésben (Az adag kimérése) állítja majd be.

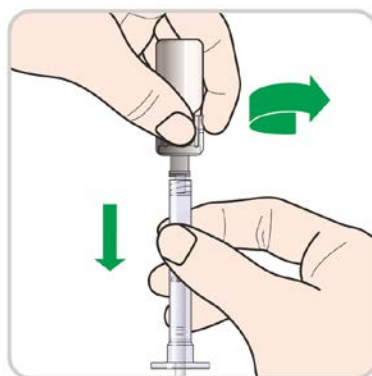


- Ha a fecskendőben lévő gyógyszeroldatban maradt légbuborékokat vagy levegőzárványokat észlel, megismételheti ezt az eljárást, összesen háromszor. **NE RÁZOGASSA** a fecskendőt.

MEGJEGYZÉS:

Ha a fehér dugattyút teljesen kihúzta a fecskendőből, dobja ki a fecskendőt, és egy újabb fecskendő beszerzéséért lépjen kapcsolatba azzal a személlyel, akitől az Imraldi-t beszerezte. **NE** próbálja visszahelyezni a fehér dugattyút a fecskendőbe!

- Miközben egyik kezével továbbra is a jelzésekkel ellátott részénél fogva függőlegesen felfelé tartja a fecskendőt, távolítsa el az adaptert az injekciós üveggel együtt úgy, hogy a másik kezével lecsavarja. Győződjön meg arról, hogy az adaptert az injekciós üveggel együtt eltávolította a fecskendőről. **NE** érjen hozzá a fecskendő csúcsához!



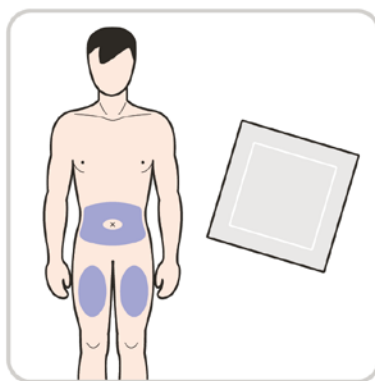
- Ha egy nagy légbuborék vagy levegőzárvány látható a fecskendő csúcsánál, **LASSAN** tolja a fehér dugattyút a fecskendőbe mindaddig, amíg folyadék nem jelenik meg a fecskendő csúcsánál. **NE** nyomja a fehér dugattyút tovább, mint a rendelt adagra vonatkozó jelzés!
- Például, ha a rendelt adag 0,5 ml, **NE** nyomja a fehér dugattyút a 0,5 ml-es jelzésnél tovább!
- Ellenőrizze le, hogy a fecskendőben maradó folyadék legalább annyi, mint a rendelt adag térfogata. Ha a megmaradt térfogat kevesebb, mint a rendelt adag térfogata, **NE** használja fel a fecskendőt és forduljon orvosához!
- Szabad kezével fogja meg a tű csomagolását úgy, hogy a sárga kónusz lefelé nézzen.
- A fecskendőt csúcsával felfelé néző irányban tartva illessze a fecskendő csúcsát a tű sárga kónuszához, és csavarja a fecskendőt az ábrán látható nyíl irányába, amíg nem rögzül. A tű most már csatlakozott a fecskendőhöz.



- Húzza le az injekciós tűről a csomagolást, de **NE** távolítsa el az átlátszó tűvédő sapkát!
- Helyezze a fecskendőt a tiszta munkafelületre. Azonnal folytassa az előkészületeket az injekció beadási helyével és az adag kimérésével.

3) Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

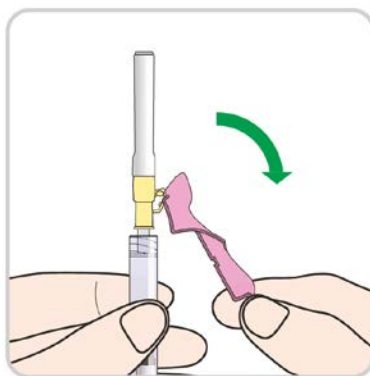
- Válasszon egy helyet a gyermek combján vagy a hasfalán (kivéve a köldök környéke). **NE** válassza ugyanazt a helyet, ahol a legutóbbi injekciót beadta!
- A soron következő injekciót az utolsó injekció beadásának helyétől legalább 3 cm-es távolságra lehet beadni.



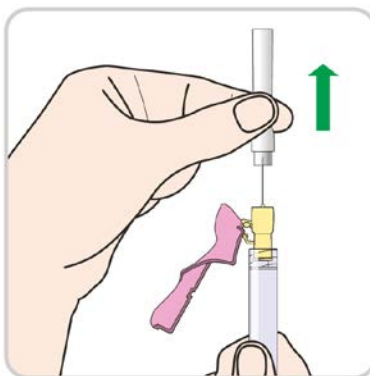
- **NE** adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, heges, pikkelyes vagy vörös foltok láthatók rajta! Ezek a tünetek fertőzésre utalhatnak, így orvosához kell fordulnia.
- A fertőzés kockázatának csökkentése érdekében törölje le az injekció beadási helyét a másik alkoholos törlőkendővel. Ezt a területet **NE** érintse meg többé az injekció beadása előtt.

4) Az adag kimérése

- Egyik kezével fogja meg a fecskendőt úgy, hogy a injekciós tű felfelé nézzen.
- A másik kezével húzza lefelé a rózsaszínű injekciós tű borítóját a fecskendő irányába.



- Távolítsa el az átlátszó injekciós tű védő kupakját úgy, hogy a másik kezével függőlegesen felfelé húzva leemeli a tűről.

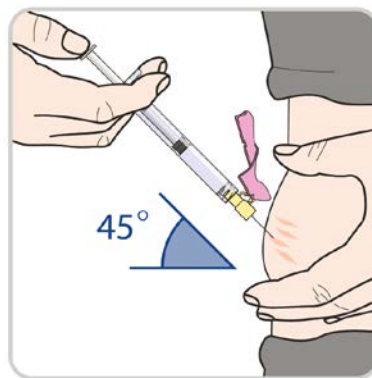


- Az injekciós tű tiszta.
- **NE** érintse meg az injekciós tűt!
- **SOHA NE** tegye le a fecskendőt azután, hogy eltávolította az átlátszó injekciós tű védő kupakját!
- **NE** próbálja visszahelyezni az átlátszó tűvédő kupakot az injekciós tűre!
- Tartsa a fecskendőt szemmagasságban úgy, hogy a injekciós tű felfelé nézzen, annak érdekében, hogy egyértelműen láthassa a benne lévő mennyiséget. Ügyeljen arra, hogy a gyógyszer tartalmazó folyadék ne fröccsenjen a szemébe.

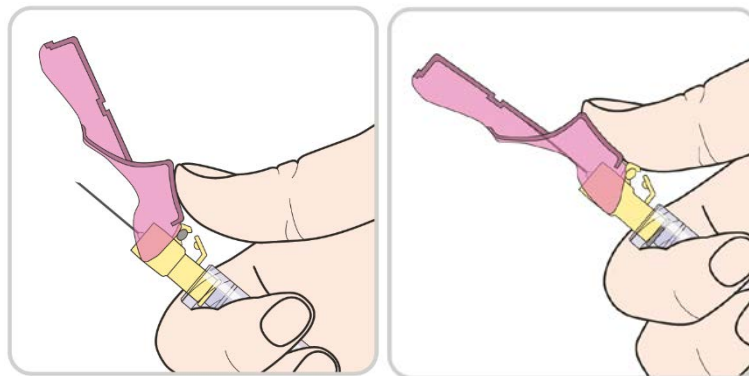
- Ellenőrizze újból a rendelt gyógyszer mennyiségét.
- Nyomja a fehér dugattyút finoman a fecskendőbe mindaddig, amíg a fecskendőben a rendelt folyadékmennyiség marad. A felesleges folyadék kifolyhat az injekciós tűből, miközben nyomja a fehér dugattyút. **NE** törölje le az injekciós tűt vagy a fecskendőt!

5) Az Imraldi injekció beadása

- A szabad kezével finoman fogja meg a letisztított bőrfelületet és tartsa erősen.
- A másik kezével tartsa a fecskendőt 45 fokos szögben a bőrfelülethez.
- Egy gyors, rövid mozdulattal nyomja be teljesen az injekciós tűt a bőrbe.
- Engedje ki kezéből a bőrt.
- Addig nyomja befelé a fehér dugattyút a gyógyszert tartalmazó folyadék befecskendezése céljából, amíg a fecskendő kiürül.
- Amikor a fecskendő kiürül, távolítsa el az injekciós tűt a bőrből, gondosan ügyelve arra, hogy ugyanolyan szögben húzza ki, mint amilyen szögben beszúrta.



- Finoman tolja vissza az injekciós tűre a tűborítót és pattintsa a helyére, majd tegye a fecskendőt a tűvel együtt a munkafelületre. **NE** helyezze vissza az injekciós tűre az átlátszó tűvédő kupakot!



- Nyomjon egy gézdarabot 10 másodpercig az injekció beadási helyére. Csekély vérzés előfordulhat. **NE** dörzsölje az injekció beadási helyét. Használjon ragtapaszt, ha szükségesnek látja!

6) Az alkalmazott eszközök eldobása

- Szüksége lesz egy külön gyűjtőedényre, pl. olyanra, mint amit éles/szűrő eszközök esetében használnak, vagy amelyet a nővér, az orvos vagy a gyógyszerész tanácsol.
- Helyezze a fecskendőt az injekciós tűvel, az injekciós üveggel és az injekciós üveg adapterrel egy külön az éles/szűrő eszközök számára fenntartott gyűjtőedénybe. **NE** helyezze ezeket az eszközöket a szokásos háztartási hulladék közé!
- A fecskendőt, az injekciós tűt, az injekciós üveget és az adaptert **TILOS** újból felhasználni!

- A külön gyűjtőedényt gyermekek elől elzárva kell tartani.
- Az összes többi felhasznált eszközt dobja ki a szokásos háztartási hulladékkal.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab

Mielőtt 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.
- Az orvosa Betegkártyát is adni fog Önnek, az erre a készítményre vonatkozó fontos biztonsági információkkal, amit az Imraldi alkalmazása előtt és az Imraldi-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a Betegkártyát a kezelés ideje alatt és az Ön (vagy a gyermeke) utolsó Imraldi injekciójától számított 4 hónapon keresztül.
- 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imraldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imraldi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Imraldi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imraldi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Utasítások

1. Milyen típusú gyógyszer az Imraldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imraldi hatóanyaga az adalimumab, egy olyan gyógyszer, ami az Ön immunrendszerére (védekező rendszerére) fejt ki hatását.

Az Imraldi az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- reumás ízületi gyulladás,
- gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás,
- az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás,
- a csigolyák összezsugorodásával járó kisízületi gyulladás,
- spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás,
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás,
- pikkelysömör,
- hidradenitisz szuppuratíva,
- Crohn-betegség,
- a nem fertőzőes eredetű, kifelélyesedő vastagbélgyulladás és
- a nem fertőzőes eredetű szemgyulladás.

Az Imraldi hatóanyaga, az adalimumab, monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek egy bizonyos célmolekulához kötődnek.

Az adalimumab egy tumor nekrosis faktornak (TNF α) nevezett fehérjéhez kötődik, amely a fentiekben felsorolt gyulladásos megbetegedésekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz kötődve az Imraldi csökkenti a gyulladásos folyamatot az említett betegségek esetén.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritis az ízületek gyulladásos betegsége.

Az Imraldi alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritis kezelésére. Ha Ön közepesen súlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritisben szenved, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, mint a metotrexát javasolt kezelni. Ha ezek a készítmények nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben javasolt az Imraldi alkalmazása a reumatoid arthritis kezelésére.

Az Imraldi-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritisben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

Az Imraldi lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc és csont károsodást, és javíthatja a fizikai funkciót.

Az Imraldi-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben az Imraldi önállóan alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és entezitisszel társult arthritis

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás és az ínak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás, az ízületek gyulladásos betegségei, amelyek először általában gyermekkorban jelennek meg.

Az Imraldi alkalmazható 2 és 17 éves kor között a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis) és 6 és 17 éves kor között az ínak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritis) kezelésére. A betegek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha ezek a készítmények nem hatnak megfelelő módon, akkor a betegek Imraldi-t kapnak a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és az entezitisszel társult arthritis kezelésére.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

Az Imraldi alkalmazható felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (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 készítmények nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentése érdekében Imraldi-t fog kapni.

Arthritis pszoriatika

Az arthritis pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

Az Imraldi alkalmazható a felnőttkori arthritis pszoriatika kezelésére. Az Imraldi lassíthatja az ízületekben a betegség által okozott porc és csontkárosodást, valamint javíthatja az ízületek működőképességét.

Pikkelysömör (pszoriázis) felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kerges 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 termeléséhez vezet.

Az Imraldi alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére. Az Imraldi alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, legalább 30 kg-os gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

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.

Az Imraldi hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és 12 év feletti serdülők kezelésére alkalmazható. Az Imraldi 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 megfelelő módon, Imraldi-t fog kapni.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség a bél gyulladásos kórfolyamata.

Az Imraldi alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és a 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, akkor Imraldi-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Kolitisz ulceróza felnőtteknél és gyermekeknél

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

Az Imraldi alkalmazható közepesen súlyos - súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek és 6 és 17 éves kor közötti gyermekek és serdülők kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdhetik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon,, akkor Imraldi-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Felnőtt- és gyermekkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

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

Az Imraldi alkalmazható

- Felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfeneket érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás 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. Az Imraldi ezt a gyulladást csökkenti.

2. Tudnivalók az Imraldi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Imraldi-t

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön súlyos fertőzésben szenved, beleértve a 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. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imraldi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció

- Ha **allergiás reakciót** észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza az Imraldi-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzés

- Az Imraldi alkalmazása előtt, ha **fertőzésben** szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Imraldi-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója csökkent. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunist fertőzések (a legyengült immunrendszerrel együtt járó szokatlan fertőzések) és a szepszis (vérmérgezés). Ezek a fertőzések ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Orvosa az Imraldi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Tuberkulózis

- Imraldi-val kezelt betegeken **tuberkulózis** kialakulását észlelték, így a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A Betegkártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott. 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/visszatérő fertőzés

- Mondja el kezelőorvosának, ha olyan területen élt vagy olyan területre utazott, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis helyi, járványos betegségként előfordulnak.
- Mondja el kezelőorvosának visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb állapotát, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitisz B vírus

- Mondja el kezelőorvosának, ha ön **hepatitisz B vírus (HBV)**-hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Orvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. Az Imraldi a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 év feletti életkor

- Ha Ön 65 évnél idősebb, az Imraldi-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. Az Imraldi-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.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha **sebészeti vagy fogászati beavatkozás** előtt áll, mondja el kezelőorvosának, hogy Imraldi-kezelésben részesül. Orvosa az Imraldi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációs kórkép

- Ha **demielinizációval** (az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél (mint amilyen a szklerózis multiplex), kezelőorvosa dönti el, hogy az Imraldi-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos **védőoltások** legyengített, de élő baktériumokat vagy vírusokat tartalmaznak, amelyek betegségeket okozhatnak, ezért nem adhatóak az Imraldi-kezelés során. Védőoltás adását megelőzően beszéljen orvosával. Ajánlott, hogy – ha lehetséges –, a gyermekeknek az Imraldi-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden életkorúknak megfelelő védőoltást. Ha a terhessége alatt Imraldi-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően körülbelül 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Imraldi-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- **Enyhe szívelégtelenség** esetén, az Imraldi-kezelés során a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Imraldi-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha csillapíthatatlan **láza** van, **véraláfutása** van, vagy könnyen **vérzik** és **sápadtnak** látszik, értesítse orvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.

Rák

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az Imraldi-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő gyermekeknél vagy felnőtteknél bizonyos **daganatfajta** jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy **limfóma** (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki. Amennyiben Imraldi-t kap, kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték Imraldi-val kezelt betegeknek. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve merkaptopurinnal is kezeltek. Közölje orvosával, ha az Imraldi-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint szed.
- Ezen kívül, **nem melanomás bőrrák** kialakulását észlelték Imraldi-val kezelt betegeken. Ha új sérült bőrterületek jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévő területek külleme megváltozik, tájékoztassa orvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF α -blokkolóval kezelt betegeken **nem limfóma természetű rákos daganatok** kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF α -blokkolóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Lupusszerű szindróma

- Ritka esetekben az Imraldi lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Ne adjon Imraldi-t 2 éves kor alatti, gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladásban szenvedő gyermekeknek.
- Ne használja a 40 mg-os előretöltött fecskendőt, ha ettől eltérő dózis alkalmazása ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és az Imraldi

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

Az Imraldi együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-eket).

Imraldi-val kezelték nem kaphatnak anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását az utolsó Imraldi injekciót követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazása előtt.
- Az Imraldi csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a szüléti rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt az Imraldi alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Imraldi-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 Imraldi-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

Az Imraldi csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Imraldi alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

Az Imraldi nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni az Imraldi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Reumatoid artritiszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) és pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőttek

A forgalomban lévő Imraldi előretöltött fecskendővel és előretöltött injekciós tollal csak a teljes 40 mg-os adag beadása lehetséges. Ezért az Imraldi előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll nem alkalmazható azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a teljes 40 mg-os adagnál kisebb adag szükséges. Ha más adag szükséges, a kívánt adag alkalmazását lehetővé tevő más kiszerelést kell választani.

Az Imraldi-t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A készítmény szokásos adagja reumatoid artritiszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) és pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetente egy adagban alkalmazva.

Reumatoid artritiszben az Imraldi alkalmazása során a metotrexát kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben az Imraldi önállóan alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid artritisze van és az Imraldi 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, serdülők és felnőttek

2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

Az Imraldi ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Az inak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Pikkelysömörben szenvedő felnőttek

A pikkelysömörben szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve. Imraldi injekciót az orvos által meghatározott ideig kell alkalmazni. Ha ez nem használ, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra növelheti az adagot.

Plakkos pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

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

Az Imraldi ajánlott dózisa első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.

4 és 17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott dózisa első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

Az Imraldi javasolt adagolása hidradenitisz szuppuratíva kezdő kezelésére 160 mg (négy darab 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két darab 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két darab 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később heti 40 mg dózissal folytassa a kezelőorvos utasításának megfelelően.

Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12 és 17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők

A javasolt kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ. Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente 40 mg Imraldi-kezelésre, kezelőorvosa megemelheti az adagot heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra.

Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegségben a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg minden második héten. Ha gyorsabb hatás szükséges, akkor orvosa 160 mg-ra növelheti a kezdőadagot (ez esetben egy nap alatt négy darab 40 mg-os injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek két darab 40 mg-os injekciót), majd két héttel később 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció egy napon) adnak Önnek. A továbbiakban 40 mg Imraldi-t kap minden második héten. Amennyiben ennek az adagnak a hatása nem megfelelő, az orvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

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

Első alkalommal 40 mg, majd két héttel később 20 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy 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 nem használ, a kezelőorvosa heti 20 mg-ra is emelheti az adagot.

6 és 17 éves kor közötti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők:

Első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermekének kezelőorvosa 160 mg kezdőadagot (egy nap alatt négy darab 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két darab 40 mg-os injekció), majd két héttel később 80 mg-os (egy nap két 40 mg-os injekció formájában) adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Attól függően, hogy gyermeke hogyan reagál, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulcerózában a szokásos adag 160 mg a 0. héten (ezt az adagot egy nap alatt négy 40 mg-os injekcióban, vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekció formájában kaphatja meg), 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon) a 2. héten, majd ezt követően 40 mg minden második héten. A terápiás hatástól függően orvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek és serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon), amelyet két hét múlva 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 40 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja első alkalommal 160 mg (négy 40 mg-os injekció egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 80 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttek

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttenél a szokásos adag először 80 mg (két injekció egy napon), majd egy héttel a kezdőadag után 40 mg minden második héten beadva. Addig kell folytatnia az Imraldi beadását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adhatók az Imraldi-val egyidejűleg. Az Imraldi önmagában is alkalmazható.

Krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő gyermekek és serdülők 2 éves kortól

2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja 20 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa 40 mg kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja 40 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az Imraldi-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni. Az utasításokat lásd a 7 pontban.

Ha az előírtnál több Imraldi-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban alkalmazta az Imraldi-t, mondja el ezt a kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni az Imraldi-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Imraldi adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja az Imraldi alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja az Imraldi alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Imraldi injekciót követően 4 hónapig vagy ezen túlmenően még bekövetkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

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

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés;
- gyengeség vagy fáradtságérzés;
- köhögés;
- fülzúgás;
- zsibbadás;
- kettős látás;
- kar vagy lábgyengeség;
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik 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-nél kialakuló):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- 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 nemiszervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;

- kipirulás;
- vérömleny (vérröggel együtt járó duzzadás);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz száját is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkürités;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- vizenyő (a szövetek duzzadását okozó folyadékgyülem a szervezetben);
- láz;
- a vérlemezkék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- 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);
- rák, ideértve a nyirokrendszert megtámadó rákot (limfóma) és a melanómát is (bőrrák típus);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisnak nevezett betegség);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- szélütés;
- neuropátia (idegbántalom);
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívinfarktus;
- zsákyszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögzépződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;

- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (a máj elzsírosodása);
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- 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 okozó betegség);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bél átlukadása;
- 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);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusszerű 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, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása;
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvérsejtszám;
- a vérzsír szint emelkedése;
- emelkedett májenzim szint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa 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 az Imraldi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A doboz címkéjén 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 az Imraldi előretöltött fecskendő legfeljebb 25 °C-on, maximum 31 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt 31 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imraldi?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab.
- Egyéb összetevők: nátrium-foszfát monobázikus monohidrát, nátrium-foszfát dibázikus heptahidrát, borostyánkősav, nátrium-szukcinát dibázikus, hisztidin, hisztidin hidroklorid monohidrát, mannit, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Imraldi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 0,4 ml tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna oldat formájában kerül forgalomba.

Az Imraldi 1, 2, 4 vagy 6 előretöltött fecskendőt (I. típusú üveg), merev tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel, gumi dugattyúval, dugattyú rúddal, biztonsági hüvellyel védett hengerrel és az ujjtámasztó gyűrűvel a beteg általi alkalmazásra, és 2, 2, 4, vagy 6 alkoholos törlőt tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

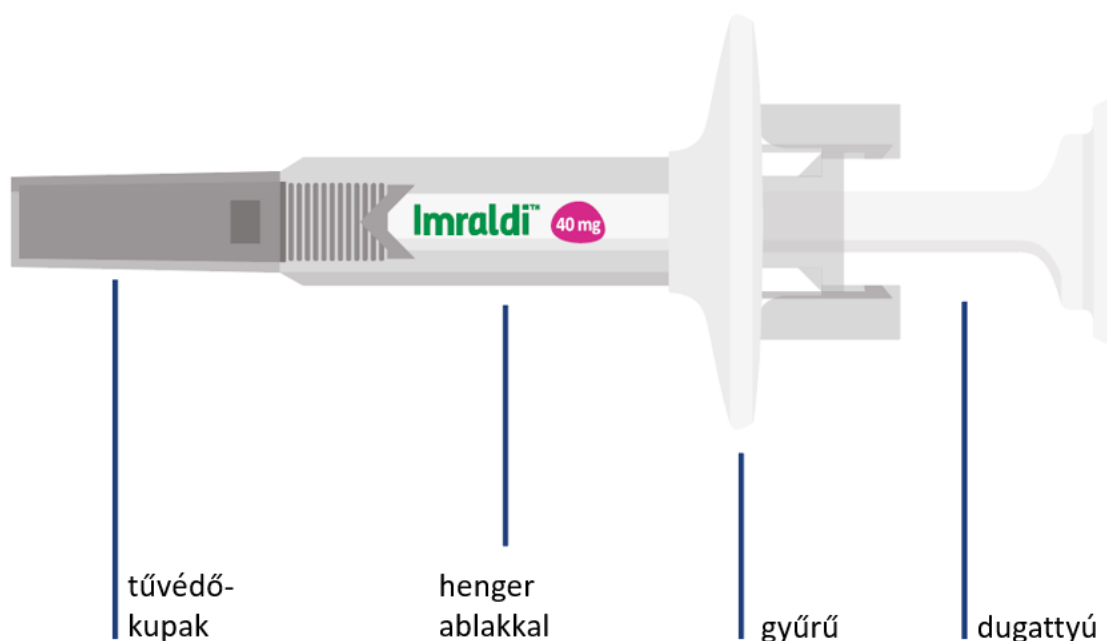
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

7. Utasítások

Gondosan kövesse az alábbi útmutatást, és rövid időn belül képes lesz magabiztosan beadni magának az injekciót.

- Mielőtt befecskendezi az injekciót, kérje meg a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mutassa meg, hogyan kell használni a fecskendőt. A kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek ellenőriznie kell, hogy Ön képes helyesen használni a fecskendőt.

Egyadagos előretöltött fecskendő



Miután teljesen lenyomja a dugattyút, a tű visszahúzódik, hogy megakadályozza a tű okozta sérülést.

Az előretöltött fecskendő karbantartása

A fecskendő tárolása

- Tárolja a fecskendőt a hűtőben, de ne fagyassza le.
- Hagyja a fecskendőt a kartondobozában, fénytől védve.
- A fecskendő gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő eldobása

- Minden fecskendőt csak egyszer használjon. Soha ne használja újra a fecskendőt.
- A használt fecskendőt a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerésze utasításainak megfelelően azonnal dobja el egy speciális tartályba.

Figyelmeztetések

- Ha leejtette a fecskendőt, és a tűvédő kupak rajta volt, felhasználhatja a fecskendőt. Ha leejtette a fecskendőt, és a tűvédő kupak már nem volt rajta, nem használhatja fel a fecskendőt, mivel a tű szennyezett vagy sérült lehet.
- Ne használjon sérült fecskendőt.

Az injekció beadási helyének gondozása

- Válasszon ki egy több zsírszövetet tartalmazó területet az injekcióhoz:
Az injekciók beadásához általában a több zsírszövetet tartalmazó területek (pl. a has) a legmegfelelőbbek. Ezeket könnyebb összefogni, és lehetővé teszik a tű helyes beszúrását.
- Mindig más helyre adja be az injekciót:
A fekélyek és véráláfutások kialakulásának elkerülése érdekében olyan helyet válasszon az injekcióhoz, amelyet a közelmúltban nem használt.
- Lassan nyomja be a dugattyút:
Az injekció gyors beadása néha fájdalmat okozhat. Ha lassan nyomja be a dugattyút, az injekció nem fáj annyira.

Hogyan adja be a gyógyszert az előretöltött fecskendővel

1. Készítse elő a szükséges eszközöket



Helyezze az előretöltött fecskendőt és az alkoholos törlőket egy tiszta, száraz felületre.

- Ne felejtse el kezet mosni!
- Egyelőre ne vegye le a tűvédő kupakot!

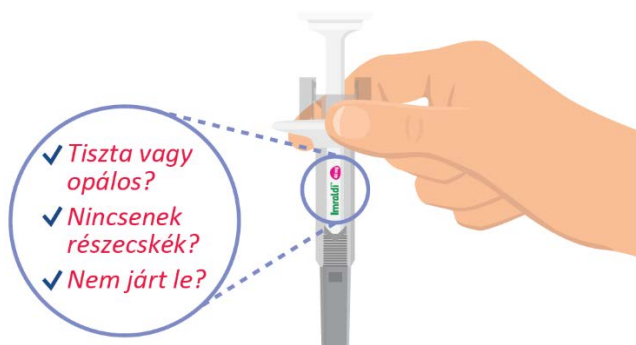
2. Várjon 15-30 percet



Várjon 15-30 percet, amíg az előretöltött fecskendő eléri a szobahőmérsékletet, ami csökkenti az injekció beadásával járó fájdalmat.

- Egyelőre ne vegye le a tűvédő kupakot!

3. Ellenőrizze a gyógyszert és a lejáratit időt

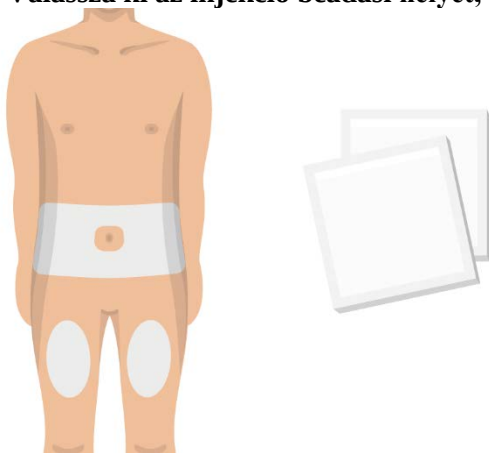


Mindig ellenőrizze, hogy a gyógyszer tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna, nem tartalmaz részecskéket, és nem járt le. Ha a gyógyszer nem tiszta–opálos átlátszóságú és színtelen–halványbarna színű, részecskéket tartalmaz, vagy lejárt, ne használja fel.

Az oldatban levegőbuborékok lehetnek, ez rendben van, nem kell eltávolítani őket.

- Egyelőre ne vegye le a tűvédő kupakot!

4. Válassza ki az injekció beadási helyét, és tisztítsa meg a bőrt

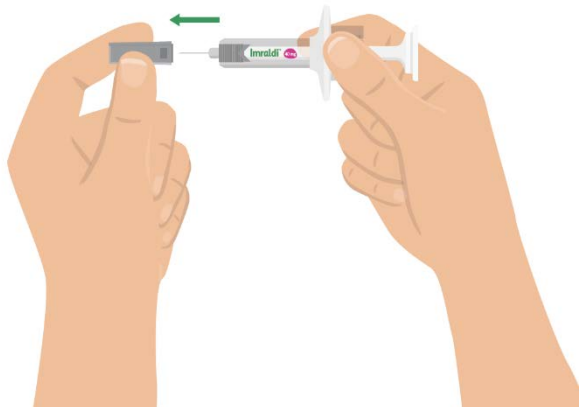


Válassza ki az injekció beadási helyét. Erre a legmegfelelőbb a hasa (kivéve a köldöke körüli területet) vagy a combja.

Tisztítsa meg az injekció beadási helyét egy alkoholos törlővel. Ne érintse meg a területet többé az injekció beadása előtt.

- Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr fájdalmas, véraláfutásos, heges, hámlik vagy kivörösödött.

5. Húzza le a tűvédő kupakot

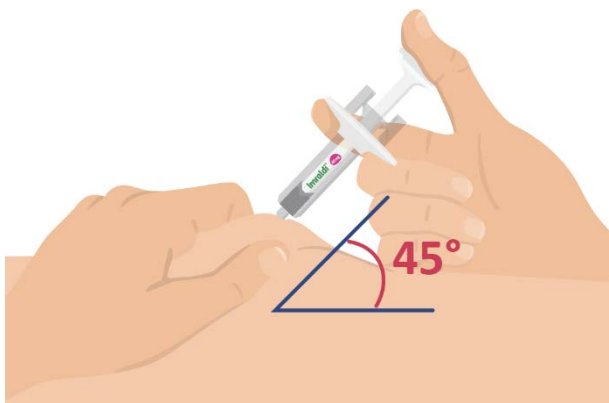


Óvatosan húzza le a tűvédő kupakot.

Teljesen természetes, hogy néhány csepp folyadék kijön a tűből.

Ha a tűvédő kupakot azelőtt leveszi, hogy készen állna az injekció beadására, **ne tegye vissza a kupakot**, mivel a tű elgörbülhet vagy megsérülhet. Véletlenül megszúrhatja magát vagy kinyomhatja a gyógyszert.

6. Fogja össze a bőrt, és szúrja be a tűt



Finoman fogja össze a bőrt, és teljesen szúrja be az injekciótűt körülbelül 45°-os szögben.

7. Teljesen nyomja be a dugattyút



Tartsa a fecskendőt mozdulatlanul, és teljesen nyomja be a dugattyút. Ezután emelje fel a hüvelykujját, hogy az injekciótű visszahúzódjon a fecskendőbe.

8. A fecskendő eltávolítása és eldobása

Beadta a dózist, ha...

- ✓ a tű visszahúzódott
- ✓ a dugattyú teljes hosszában bement
- ✓ a gyógyszer nem folyt ki (néhány csepp rendben van)



Távolítsa el a fecskendőt a bőrtől.

Az Imraldi beadása után ellenőrizze, hogy az injekciótű visszahúzódott, és a használt fecskendőt a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerésze utasításainak megfelelően azonnal dobja el egy speciális tartályba.

- Nem biztos abban, hogy beadta a dózist? Forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy a gyógyszerészéhez.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban adalimumab

Mielőtt 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.
- Az orvosa Betegkártyát is adni fog Önnek, az erre a készítményre vonatkozó fontos biztonsági információkkal, amit az Imraldi alkalmazása előtt és az Imraldi -val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a Betegkártyát a kezelés ideje alatt és az Ön (vagy a gyermeke) utolsó Imraldi injekciójától számított 4 hónapon keresztül.
- 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imraldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imraldi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Imraldi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imraldi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Utasítások

1. Milyen típusú gyógyszer az Imraldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imraldi hatóanyaga az adalimumab, egy olyan gyógyszer, ami az Ön immunrendszerére (védekező rendszerére) fejt ki hatását.

Az Imraldi az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- reumás ízületi gyulladás,
- gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás,
- az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás,
- a csigolyák összezsugorodásával járó kisízületi gyulladás,
- spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás,
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás,
- pikkelysömör,
- hidradenitisz szuppuratíva,
- Crohn-betegség,
- a nem fertőzőes eredetű, kifelélyesedő vastagbélgyulladás és
- a nem fertőzőes eredetű szemgyulladás.

Az Imraldi hatóanyaga, az adalimumab, monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek egy bizonyos célmolekulához kötődnek.

Az adalimumab egy tumor nekrosis faktornak (TNF α) nevezett fehérjéhez kötődik, amely a fentiekben felsorolt gyulladásos megbetegedésekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz kötődve az Imraldi csökkenti a gyulladásos folyamatot az említett betegségek esetén.

Reumatoid artritisz

A reumatoid arthritis az ízületek gyulladásos betegsége.

Az Imraldi alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritis kezelésére. Ha Ön közepesen súlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritisben szenved, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, mint a metotrexát javasolt kezelni. Ha ezek a készítmények nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben javasolt az Imraldi alkalmazása a reumatoid arthritis kezelésére.

Az Imraldi-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritisben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

Az Imraldi lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc és csont károsodást, és javíthatja a fizikai funkciót.

Az Imraldi-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben az Imraldi önállóan alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és entezitisszel társult arthritis

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás és az inak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás, az ízületek gyulladásos betegségei, amelyek először általában gyermekkorban jelennek meg.

Az Imraldi alkalmazható 2 és 17 éves kor között a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis) és 6 és 17 éves korközött az inak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritis) kezelésére. A betegek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha ezek a készítmények nem hatnak megfelelő módon, akkor a betegek Imraldi-t kapnak a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis és az entezitisszel társult arthritis kezelésére.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

Az Imraldi alkalmazható felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (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 készítmények nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentése érdekében Imraldi-t fog kapni.

Arthritis pszoriatika

Az arthritis pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

Az Imraldi alkalmazható a felnőttkori arthritis pszoriatika kezelésére. Az Imraldi lassíthatja az ízületekben a betegség által okozott porc és csontkárosodást, valamint javíthatja az ízületek működőképességét.

Pikkelysömör (pszoriázis) felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmököt is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termeléséhez vezet.

Az Imraldi alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére. Az Imraldi alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, legalább 30 kg-os gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

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.

Az Imraldi hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és 12 év feletti serdülők kezelésére alkalmazható. Az Imraldi 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 megfelelő módon, Imraldi-t fog kapni.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség a bél gyulladásos kórfolyamata.

Az Imraldi alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és a 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, akkor Imraldi-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Kolitisz ulceróza felnőtteknél és gyermekeknél

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

Az Imraldi alkalmazható közepesen súlyos - súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek és 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdhetik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, akkor Imraldi-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Felnőtt- és gyermekkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

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

Az Imraldi alkalmazható

- Felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfeneket érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás 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. Az Imraldi ezt a gyulladást csökkenti.

2. Tudnivalók az Imraldi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Imraldi-t

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön súlyos fertőzésben szenved, beleértve a 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. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imraldi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció

- Ha **allergiás reakciót** észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza az Imraldi-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzés

- Az Imraldi alkalmazása előtt, ha **fertőzésben** szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Imraldi-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója csökkent. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunist fertőzések (a legyengült immunrendszerrel együtt járó szokatlan fertőzések) és a szepszis (vérmérgezés). Ezek a fertőzések ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Orvosa az Imraldi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Tuberkulózis

- Imraldi-val kezelt betegeken **tuberkulózis** kialakulását észlelték, így a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A Betegkártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott. 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/visszatérő fertőzés

- Mondja el kezelőorvosának, ha olyan területen élt vagy olyan területre utazott, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis helyi, járványos betegségként előfordulnak.
- Mondja el kezelőorvosának visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményét, vagy egyéb állapotát, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitisz B vírus

- Mondja el kezelőorvosának, ha ön **hepatitisz B vírus (HBV)**-hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Orvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. Az Imraldi a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 év feletti életkor

- Ha Ön 65 évnél idősebb, az Imraldi-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. Az Imraldi-kezelés ideje alatt Önnel 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.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha **sebészeti vagy fogászati beavatkozás** előtt áll, mondja el kezelőorvosának, hogy Imraldi-kezelésben részesül. Orvosa az Imraldi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációs kórkép

- Ha **demielinizációval** (az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél (mint amilyen a szklerózis multiplex), kezelőorvosa dönti el, hogy az Imraldi-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- Bizonyos **védőoltások** legyengített, de élő baktériumokat vagy vírusokat tartalmaznak, amelyek betegségeket okozhatnak, ezért nem adhatóak az Imraldi-kezelés során. Védőoltás adását megelőzően beszéljen orvosával. Ajánlott, hogy – ha lehetséges –, a gyermekeknek az Imraldi-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden életkorúknak megfelelő védőoltást. Ha a terhessége alatt Imraldi-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően körülbelül 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Imraldi-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- **Enyhe szívelégtelenség** esetén, az Imraldi-kezelés során a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnel volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Imraldi-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha csillapíthatatlan **láza** van, **véraláfutása** van, vagy könnyen **vérzik** és **sápadtnak** látszik, értesítse orvosát. Orvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.

Rák

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az Imraldi-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő gyermekeknél vagy felnőtteknél bizonyos **daganatfajta** jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy **limfóma** (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki. Amennyiben Imraldi-t kap, kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték Imraldi-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve merkaptopurinnal is kezeltek. Közölje orvosával, ha az Imraldi-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint szed.
- Ezen kívül, **nem melanomás bőrrák** kialakulását észlelték Imraldi-val kezelt betegeken. Ha új sérült bőrterületek jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévő területek külleme megváltozik, tájékoztassa orvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF α -blokkolóval kezelt betegeken **nem limfóma természetű rákos daganatok** kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF α -blokkolóval végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Lupusz-szerű szindróma

- Ritka esetekben az Imraldi lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Ne adjon Imraldi-t 2 éves kor alatti, gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban szenvedő gyermekeknek.
- Ne használja a 40 mg-os előretöltött injekciós tollat, ha ettől eltérő dózis alkalmazása ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és az Imraldi

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

Az Imraldi együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-eket).

Imraldi-val kezelték nem kaphatnak anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását az utolsó Imraldi injekciót követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazása előtt.
- Az Imraldi 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 az Imraldi alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Imraldi-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 Imraldi-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

Az Imraldi csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Imraldi alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

Az Imraldi nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni az Imraldi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Reumatoid artritiszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) és pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőttek

A forgalomban lévő Imraldi előretöltött fecskendővel és előretöltött injekciós tollal csak a teljes 40 mg-os adag beadása lehetséges. Ezért az Imraldi előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll nem alkalmazható azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a teljes 40 mg-os adagnál kisebb adag szükséges. Ha más adag szükséges, a kívánt adag alkalmazását lehetővé tevő más kiszerelést kell választani.

Az Imraldi-t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A készítmény szokásos adagja reumatoid artritiszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) és pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetente egy adagban alkalmazva.

Reumatoid artritiszben az Imraldi alkalmazása során a metotrexát kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben az Imraldi önállóan alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid artritisze van és az Imraldi 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, serdülők és felnőttek

2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

Az Imraldi ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Az inak tapadási helyéinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 20 mg minden második héten.

6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Pikkelysömörben szenvedő felnőttek

A pikkelysömörben szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve. Imraldi injekciót az orvos által meghatározott ideig kell alkalmazni. Ha ez nem használ, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra növelheti az adagot.

Plakkos pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

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

Az Imraldi ajánlott dózisa első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.

4 és 17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi ajánlott dózisa első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

Az Imraldi javasolt adagolása hidradenitisz szuppuratíva kezdő kezelésére 160 mg (négy darab 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két darab 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), melyet 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, kezelőorvosának utasítása szerint. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12 és 17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők

A javasolt kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ. Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente adott 40 mg Imraldi-kezelésre, kezelőorvosa megemelheti az adagot heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra.

Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegségben a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd 2 héttel később 40 mg minden második héten. Ha gyorsabb hatás szükséges, akkor orvosa 160 mg-ra növelheti a kezdőadagot (ez esetben egy nap alatt négy darab 40 mg-os injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek két darab 40 mg-os injekciót), majd két héttel később 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció egy napon) adnak Önnek. A továbbiakban 40 mg Imraldi-t kap minden második héten. Amennyiben ennek az adagnak a hatása nem megfelelő, az orvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

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

Első alkalommal 40 mg, majd két héttel később 20 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy 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 nem használ, a kezelőorvosa heti 20 mg-ra is emelheti az adagot.

6 és 17 éves kor közötti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők:

Első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd két héttel később 40 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, kezelőorvosa 160 mg kezdőadagot (egy nap alatt négy darab 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon két darab 40 mg-os injekció), majd két héttel később 40 mg-os (két 40 mg-os injekció egy napon) adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Attól függően, hogy gyermeke hogyan reagál, a kezelőorvos heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulcerózában a szokásos adag 160 mg a 0. héten (ezt az adagot egy nap alatt négy 40 mg-os injekcióban, vagy két egymást követő napon két-két 40 mg-os injekció formájában kaphatja meg), 80 mg a második. Héten (két 40 mg-os injekció egy napon), majd ezt követően 40 mg minden második héten. A terápiás hatástól függően orvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekek és serdülők

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon), amelyet két hét múlva 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 40 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

6 éves vagy annál idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja első alkalommal 160 mg (négy 40 mg-os injekció egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egy napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.

Azoknak a betegeknek, akik a kéthetenkénti 80 mg-os dózis alkalmazása alatt töltik be 18 éves korukat, folytatniuk kell az előírt dózist.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttek

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőtténél a szokásos adag először 80 mg (két injekció egy napon), majd 1 héttel a kezdőadag után 40 mg minden második héten beadva. Addig kell folytatnia az Imraldi beadását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adhatók az Imraldi-val egyidejűleg. Az Imraldi önmagában is alkalmazható.

Krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő gyermekek és serdülők 2 éves kortól

2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja 20 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Gyermeke kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Az Imraldi szokásos adagja 40 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az Imraldi-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni. Az utasításokat lásd a 7 pontban.

Ha az előírtnál több Imraldi-t alkalmazott

Ha véletlenül az előírtnál gyakrabban alkalmazta az Imraldi-t, mondja el ezt a kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni az Imraldi-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Imraldi adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja az Imraldi alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja az Imraldi alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Imraldi injekciót követően 4 hónapig vagy ezen túlmenően még bekövetkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos bőrkíütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetésekor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

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

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés;

- gyengeség vagy fáradtságérzés;
- köhögés;
- fülzúgás;
- zsibbadás;
- kettős látás;
- kar vagy lábgyengeség;
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik 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-nél kialakuló):

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkíütés;
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- belfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövetgyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemiszervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzészavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- vertigo (forgó jellegű szédülés);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny (vérröggel együtt járó duzzadás);
- köhögés;

- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkürités;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- vizenyő (a szövetek duzzadását okozó folyadékgyülem a szervezetben);
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási képesség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló):

- opportunistá fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák, ideértve a nyirokrendszert megtámadó rákot (limfóma) és a melanómát is (bőrrák típus);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisnak nevezett betegség);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- szélütés;
- neuropátia (idegbántalom);
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívinfarktus;
- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőer falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;
- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (a máj elzsírosodása);
- 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-nél kialakuló):

- 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 okozó betegség);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegyesedés);
- bél átllyukadása;
- 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);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (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, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása;
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt).

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvérsejtszám;
- a vérzsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;

- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós vizsgálati eredmény).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkesszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa 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 az Imraldi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A doboz címkéjén 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 toll az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy önmagában az Imraldi előretöltött injekciós toll legfeljebb 25 °C-on, maximum 31 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a injekciós tollat 31 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe. Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a injekciós tollat a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imraldi?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab.
- Egyéb összetevők: nátrium-foszfát monobázikus monohidrát, nátrium-foszfát dibázikus heptahidrát, borostyánkősav, nátrium-szukcinát dibázikus, hisztidin, hisztidin hidroklorid monohidrát, mannit, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Imraldi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imraldi 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 0,4 ml tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna oldat formájában kerül forgalomba.

Az Imraldi egy előretöltött fecskendőt (I. típusú üveg) – merev tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel, gumi dugattyúval, a beteg általi alkalmazásra – tartalmazó 1, 2, 4, vagy 6 előretöltött injekciós tollat, merev tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel, gumi dugattyúval, a beteg általi alkalmazásra, és 2, 2, 4, vagy 6 alkoholos törlőt tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ

Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.

Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.

Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 351 51 00351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,

Unipessoal, Lda

Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL

Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

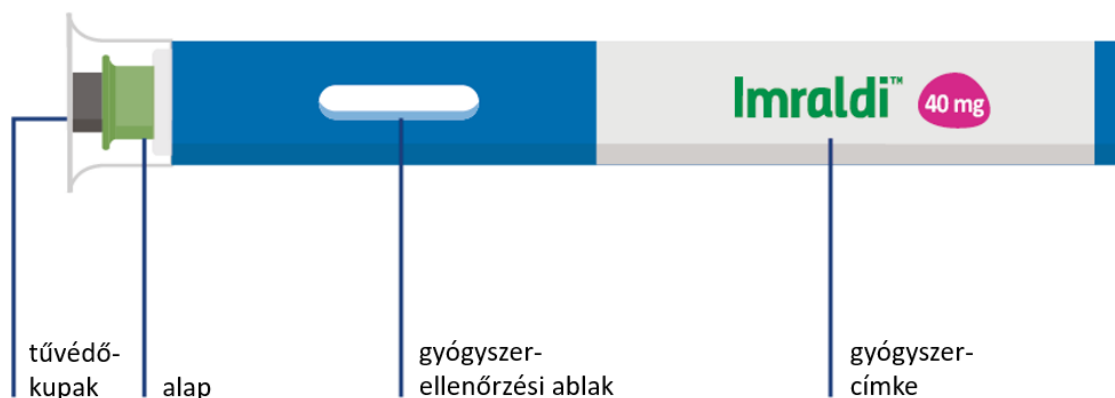
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

7. Utasítások

Gondosan kövesse az alábbi útmutatást, és rövid időn belül képes lesz magabiztosan beadni magának az injekciót.

- Mielőtt befecskendezi az injekciót, kérje meg a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mutassa meg, hogyan kell használni az injekciós tollat. A kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek ellenőriznie kell, hogy Ön képes helyesen használni a injekciós tollat.

Egyadagos előretöltött injekciós toll



Az előretöltött injekciós tollon nincs gomb.

A tű a zöld alap alatt található. Amikor az előretöltött injekciós tollat a bőréhez nyomja, az injekció befecskendezése automatikusan megkezdődik,

Az előretöltött injekciós toll karbantartása

A injekciós toll tárolása

- Tárolja a injekciós tollat a hűtőben, de ne fagyassza le.
- Hagyja a injekciós tollat a kartondobozában, fénytől védve.
- A injekciós toll gyermekektől elzárva tartandó!

A injekciós toll eldobása

- Minden injekciós tollat csak egyszer használjon. Soha ne használja újra a injekciós tollat.
- A használt injekciós tollat a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerésze utasításainak megfelelően azonnal dobja el egy speciális tartályba.

Figyelmeztetések

- Ha leejtette a injekciós tollat, és a tűvédő kupak rajta volt, felhasználhatja a injekciós tollat. Ha leejtette a injekciós tollat, és a tűvédő kupak már nem volt rajta, nem használhatja fel a injekciós tollat, mivel a tű szennyezett vagy sérült lehet.
- Ne használjon sérült injekciós tollat.

Az injekció beadási helyének előkészítése

- Válasszon ki egy több zsírszövetet tartalmazó területet az injekcióhoz:
Az injekciók beadásához általában több zsírszövetet tartalmazó területek (pl. a has) a legmegfelelőbbek. Ezeket könnyebb összefogni, és lehetővé teszik a tű helyes beszúrását.
- Mindig más helyre adja be az injekciót:
A fekélyek és véráláfutások kialakulásának elkerülése érdekében olyan helyet válasszon az injekcióhoz, amelyet a közelmúltban nem használt.

Hogyan adja be a gyógyszert az előretöltött injekciós tollal

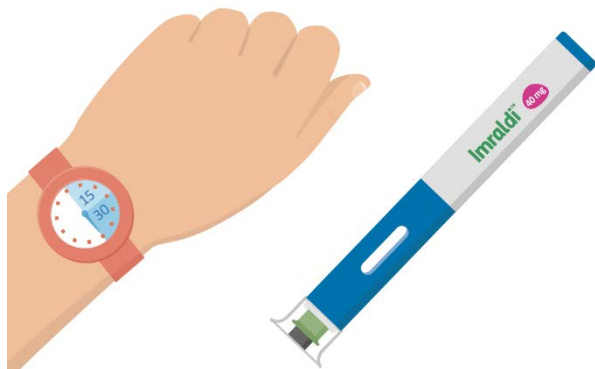
1. Készítse elő a szükséges eszközöket



Helyezze az előretöltött injekciós tollat és az alkoholos törlőket egy tiszta, száraz felületre.

- Ne felejtse el kezét mosni!
- Egyelőre még ne vegye le a tűvédő kupakot!

2. Várjon 15-30 percet



Várjon 15-30 percet, amíg az előretöltött injekciós toll eléri a szobahőmérsékletet, ami csökkenti az injekció beadásával járó fájdalmat.

- Egyelőre ne vegye le a tűvédő kupakot!

3. Ellenőrizze a gyógyszert és a lejáratí idót

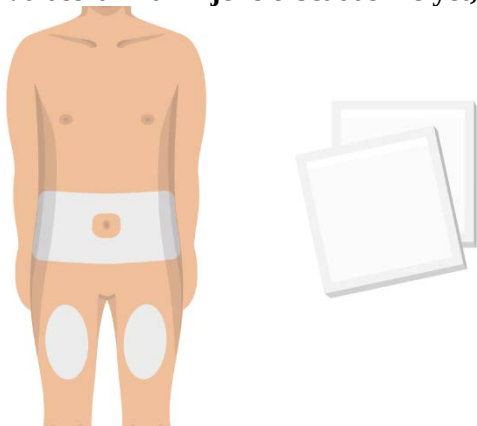


Mindig ellenőrizze, hogy a gyógyszer tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna, nem tartalmaz részecskéket, és nem járt le. Ha a gyógyszer nem tiszta–opálos átlátszóságú és színtelen–halványbarna színű, részecskéket tartalmaz, vagy lejárt, ne használja fel.

Az oldatban levegőbuborékok lehetnek, ez rendben van, nem kell eltávolítani őket.

- Egyelőre ne vegye le a tűvédő kupakot!

4. Válassza ki az injekció beadási helyét, és tisztítsa meg a bőrt

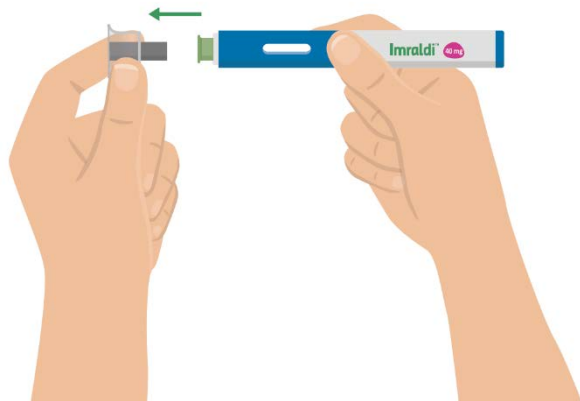


Válassza ki az injekció beadási helyét. Erre a legmegfelelőbb a hasa (kivéve a köldöke körüli területet) vagy a combja.

Tisztítsa meg az injekció beadási helyét egy alkoholos törlővel. Ne érintse meg a területet többé az injekció beadása előtt.

- Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr fájdalmas, véraláfutásos, heges, hámlik vagy kivörösödött.

5. Húzza le az átlátszó injekciőtűvédő kupakot

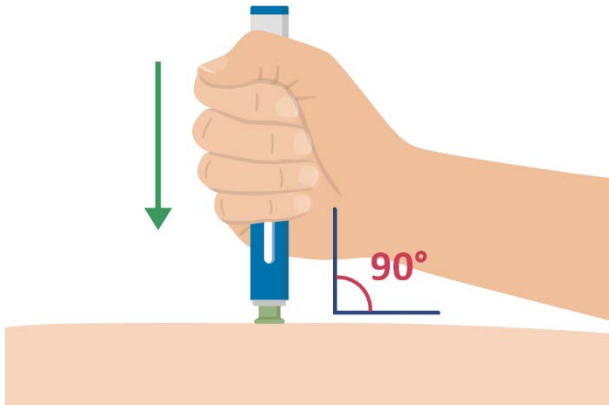


Óvatosan húzza le a fém maggal ellátott átlátszó tűvédő kupakot a injekciós tollról.

Teljesen természetes, hogy néhány csepp folyadék kijön a tűből.

Ha a tűvédő kupakot azelőtt leveszi, hogy készen állna az injekció beadására, **ne tegye vissza a kupakot**, mivel a tű elgörbülhet vagy megsérülhet. Véletlenül megszúrhatja magát vagy kinyomhatja a gyógyszert.

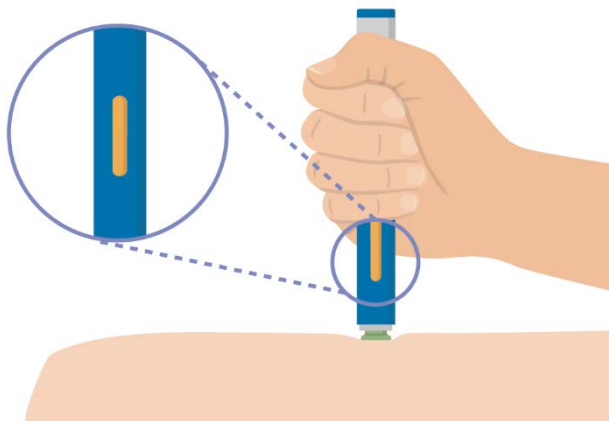
6. Helyezze az injekció beadási helyére a zöld alapot, nyomja le, és tartsa lenyomva



Helyezze a zöld alapot merőlegesen (90°-os szögben) a bőrre, és a befecskendezés megkezdéséhez határozott mozdulattal nyomja le az egész előretöltött injekciós tollat.

- Amikor lenyomja, megkezdődik az injekció befecskendezése. Ekkor hallhatja az első kattanást.

7. Tartsa lenyomva



Tartsa a injekciós tollat lenyomva, amíg a sárga kijelző kitölti a gyógyszerellenőrző ablakot, majd teljesen megáll.

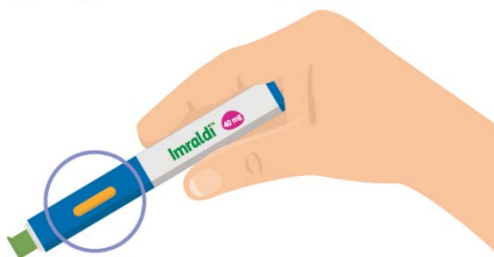
- Néhány másodperccel később hallhatja a második kattanást.

8. Az injekció beadásának ellenőrzése, és az injekciós toll eldobása

Beadta a dózist, ha...

✓ *a „teljes” ablak sárga*

✓ *a gyógyszer nem folyt ki
(néhány csepp rendben van)*



Az Imraldi beadása után ellenőrizze, hogy a gyógyszerellenőrző ablak teljesen sárga.

A használt injekciós tollat a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerésze utasításainak megfelelően azonnal dobja el egy speciális tartályba.

- Nem biztos abban, hogy beadta a dózist? Forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy a gyógyszerészéhez.