

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött tollban

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

### Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

40 mg adalimumabot tartalmaz egy 0,4 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőben.

### Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött tollban

40 mg adalimumabot tartalmaz egy 0,4 ml-es, egyadagos előretöltött tollban.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Oldatos injekció.

Tiszta és színtelen oldatos injekció.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

#### Rheumatoid arthritis

A Libmyris metotrexáttal együtt adagolva javallott:

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

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

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

## Juvenilis idiopathiás arthritis

### *Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis*

A Libmyris metotrexáttal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott 2 éves kortól olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több DMARDs-ra. A Libmyris egyedül is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő (a monoterápiában mutatott hatásossággal kapcsolatban lásd az 5.1 pontot). Az adalimumabot 2 évesnél fiatalabb betegek esetén nem vizsgálták.

### *Enthesitis-asszociált arthritis*

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

## Axiális spondyloarthritis

### *Spondylitis ankylopoetica (SPA)*

A Libmyris felnőttkori súlyos aktív SPA kezelésére javallott, ha a beteg nem reagál megfelelően a hagyományos kezelésre.

### *Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis*

A Libmyris-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 (NSAIDs) vagy nem tolerálták azokat.

## Arthritis psoriatica

A Libmyris javasolt felnőttkori aktív és progrediáló arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel. A Libmyris 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

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

## Gyermekekori plakkos psoriasis

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

## Hidradenitis suppurativa (HS)

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

## Crohn-betegség

A Libmyris közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív gyógyszerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a gyógyszereket vagy akiknél e gyógyszerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt.

### Gyermekkori Crohn-betegség

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

### Colitis ulcerosa

A Libmyris felnőttkori, közepesen súlyos – súlyos aktivitású 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

A Libmyris 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.

### Uveitis

A Libmyris 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.

### Gyermekkori uveitis

A Libmyris 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**

Libmyris-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amelyekre a Libmyris javallott. Javasolt, hogy a személyek a Libmyris-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Libmyris-val kezelt betegek egy Betegemlékeztető Kártyát kapnak.

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

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

A Libmyris kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben, 40 mg-os előretöltött injekciós tollban és 80 mg-os előretöltött fecskendőben kapható. Tehát nem lehetséges a Libmyris adása olyan betegeknek, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük. Ha ettől eltérő dózusra van szükség, más, ilyen lehetőséget kínáló adalimumab készítményeket kell használni.

### Adagolás

#### *Rheumatoid arthritis*

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

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem szteroid gyulladásgátlók, illetve analgetikumok adása is folytatható a Libmyris-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerekkel 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 Libmyris-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 profilt eredményezett, mint az adagolás megszakítása előtt.

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

A Libmyris ajánlott adagja SPA-ban, SPA-nak 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*

A Libmyris 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 Libmyris-kezelésre, előnyös lehet az adag növelése heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell a Libmyris heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagjának 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 adaggal elérték a megfelelő választ, a dózis ezután kéthetente 40 mg-ra csökkenthető.

### *Hidradenitis suppurativa (HS)*

A Libmyris javasolt adagja HS-ben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg az 1. napon (négy darab 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), 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 a Libmyris kezelés alatt, ha szükséges. Javasolt, hogy a betegek naponta helyi fertőtlenítő lemosót használjanak a HS léziókon a Libmyris 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 Libmyris adása újratekinthető (lásd 5.1 pont).

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

### *Crohn-betegség*

A Libmyris javasolt adagja 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 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd a 2. héten 80 mg dózisban (két 40 mg-os 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 a Libmyris alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta jelek és tünetek, újratekinthető a Libmyris adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újratekinthetőségével, 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 Libmyris mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Libmyris 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*

A Libmyris javasolt adagja közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosában szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután 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 Libmyris mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Libmyris 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, a Libmyris-kezelés folytatása nem javasolt.

### *Uveitis*

A Libmyris 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 adalimumab-kezelés monoterápiában történő megkezdésével kapcsolatban. A Libmyris-val való kezelés megkezdhető kortikoszteroiddal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátor gyógyszerrel kombinációban. Az együttadott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel a Libmyris-kezelés elkezdése után lehet elkezdni, 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 májkárosodás*

Az adalimumabot nem vizsgálták ezekben a betegpopulációkban. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

#### *Gyermekek és serdülők*

A Libmyris kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben, 40 mg-os előretöltött injekciós tollban és 80 mg-os előretöltött fecskendőben kapható. Nem lehetséges tehát a Libmyris adása olyan gyermekeknek és serdülőknek, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük. Ha ettől eltérő dózusra van szükség, más, ilyen lehetőséget kínáló adalimumab készítményeket kell használni.

### Juvenilis idiopathiás arthritisz

#### *Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisz 2 éves kortól*

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

#### **1. táblázat: A Libmyris dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritiszben szenvedő betegeknél**

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

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelési időn belül érik el. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

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

#### *Enthesitis-asszociált arthritisz*

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

#### **2. táblázat: A Libmyris dózisa enthesitis-asszociált arthritiszben szenvedő betegeknél**

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

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

#### Gyermekkori arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis, beleértve a spondylitis ankylopoeticát

Az adalimumabnak gyermekpopulációban a SPA és arthritis psoriatica javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

#### Gyermekkori plakkos psoriasis

A Libmyris ajánlott adagja gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő, 4-betöltött 18 éves betegeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). A Libmyris-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

#### **3. táblázat: Az adalimumab dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél**

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

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

Amennyiben az adalimumab-kezelés újrakezdése javasolt, a fenti útmutatást kell követni a dóziszra és az adagolás időtartamára vonatkozóan.

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

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

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

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

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

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

Szükség esetén folytatható az antibiotikum szedése a Libmyris-kezelés alatt. Libmyris-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, a Libmyris szükség szerint újra alkalmazható.

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



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

#### Gyermekekori Crohn-betegség

A Libmyris ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő 6-betöltött 18 éves betegeknek a testtömegtől függ (4. táblázat). A Libmyris-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

**4. táblázat: Az adalimumab dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél**

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten.</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten</li> </ul>	
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten</li> </ul>	40 mg minden második héten

\* A Libmyris kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben, 40 mg-os előretöltött injekciós tollban és 80 mg-os előretöltött fecskendőben kapható. Ezért nem lehetséges a Libmyris adása olyan betegeknek, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük.

A nem megfelelően reagáló betegeknek előnyös lehet az adag növelése:

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

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

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

#### Gyermekekori colitis ulcerosa

A Libmyris ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6-betöltött 18 éves betegeknek a testtömegtől függ (5. táblázat). A Libmyris-t subcutan injekció formájában kell beadni.

**5. táblázat: Az adalimumab dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél**

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg a 0. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon) és</li> <li>40 mg a 2. héten (egy 40 mg-os injekció formájában)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg minden második héten</li> </ul>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekció formájában egy napon vagy két 40 mg-os injekció két</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg minden második héten</li> </ul>

	egymást követő napon beadva) és • 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon)	
--	--	--

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

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

A Libmyris-nak 6 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

### Gyermekkori uveitis

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

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

### **6. táblázat: Az adalimumab dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél**

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

A Libmyris-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

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

A Libmyris kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben, 40 mg-os előretöltött injekciós tollban és 80 mg-os előretöltött fecskendőben kapható. Tehát nem lehetséges a Libmyris adása olyan betegeknél, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük. Ha ettől eltérő dózison van szükség, más, ilyen lehetőséget kínáló adalimumab készítményeket kell használni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Aktív tuberculosis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).
- Közepesen súlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében, 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 a Libmyris-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.

Libmyris-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, a Libmyris-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd „Egyéb oportunistá fertőzések”).

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

##### *Súlyos fertőzések*

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

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

##### *Tuberculosis*

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

A Libmyris-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányában. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisal 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 szűrővizsgálatok (úgy mint tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegemlékeztető Kártyán. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

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

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

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

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

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

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

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

#### *Egyéb opportunistá fertőzések:*

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

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan jelek és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonalis infiltrátumok, illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a Libmyris 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. A Libmyris-kezelés elkezdése előtt a beteget HBV-fertőzés irányában vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy, a hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

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

#### Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinisációs betegség (közte a Guillan-Barré szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy exacerbációjával társultak. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor Libmyris-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi

idegrendszeri vagy perifériás demyelinisations betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Libmyris adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisations betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Libmyris-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisations 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 adalimumabban végzett klinikai vizsgálatok során. Adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Libmyris adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

### Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, adalimumabban 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 kontrollós 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 leukémiás eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású 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 gyógyszerekkel, köztük az adalimumabban 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.

Adalimumabban kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphoma eseteit észlelték. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenicus T-sejtes lymphoma-esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin Libmyris-val történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki a Libmyris-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 Libmyris-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, a Libmyris-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 gyógyszerek 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 Libmyris-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Libmyris-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 antitestválaszt figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenzavírus-vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhet-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

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

A Libmyris-val kezelt betegeknél – 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. A Libmyris-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. A Libmyris kontraindikált a közepesen súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). A Libmyris-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

### Autoimmun folyamatok

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

### Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARDs-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 etanercepttel és anakinrával végzett kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációjánál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombinációjának alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerkölsönhatások 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. Libmyris-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt arthroplastikán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

### Vékonybél-elzáródás

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

### Idősek

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

### Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

### Segédanyagok

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

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

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

Az adalimumab és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARDs-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 Libmyris-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

##### Terhesség

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

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt 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 konfidencia intervallum [CI]: 0,38-4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95%-os CI: 0,31-4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95%-os CI: 0,45-2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetében a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

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 a Libmyris alkalmazható szoptatás alatt.

### Termékenység

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

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

A Libmyris csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Libmyris 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 (SPA-ban és az SPA-nak megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, HS-ben 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 demyelinisatiós betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

##### Gyermekek és serdülők

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

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori

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

#### 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 <sup>1)</sup>
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot is), melanoma**
	Ritka	Leukaemia <sup>1)</sup>
	Nem ismert	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma <sup>1)</sup> Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) <sup>1)</sup> , Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist is), anaemia

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	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 <sup>1)</sup> , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia <sup>1)</sup>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydratio
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypaesthesiát is), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történések <sup>1)</sup> , tremor neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisatiós betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain-Barré-szindróma) <sup>1)</sup>
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus <sup>1)</sup> , 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

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	Tüdőembólia <sup>1)</sup> , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem <sup>1)</sup>
	Ritka	Tüdőfibrosis <sup>1)</sup>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio <sup>1)</sup>
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis a hepatitis B reaktiválódása <sup>1)</sup> autoimmun hepatitis <sup>1)</sup>
	Nem ismert	Májelégtelenség <sup>1)</sup>
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 psoriasisist) <sup>1)</sup> , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az ekzematát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia <sup>1)</sup> , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens–Johnson-szindróma <sup>1)</sup> , angiooedema <sup>1)</sup> , cutan vasculitis <sup>1)</sup> lichenoid bőrreakció <sup>1)</sup>
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkült vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakció (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz <sup>1)</sup>
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-ido 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 <sup>2)</sup>
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.

<sup>1)</sup> a spontán jelentéseket is beleértve.

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

### Hidradenitis suppurativa

A biztonságossági profil az adalimumabbal hetente kezelt, HS-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

#### *Az injekció helyén fellépő reakció*

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

#### *Fertőzések*

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban a fertőzések arányszáma az adalimumabbal kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg betegévenként 1,46 volt a placebóval és az aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában.

A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. Az adalimumab-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

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

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollós, valamint nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberculosisról (miliaris és extrapulmonalis előfordulással) és invazív oportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosisos megbetegedések többsége az adalimumab-kezelés első 8 hónapjában következett be és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

#### *Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek*

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

Az adalimumab hatásait közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisen, SPA-ban, SPA-nak megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisen, arthritis psoriaticában, psoriasisban, HS-ben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollós szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 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 kontrollós szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztéses vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A Libmyrisforgalomba hozatala után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év. A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-kezelési évre számított gyakorisága 0,2, a lymphomáké 0,3 volt (lásd a 4.4 pontban).

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

#### *Autoantitestek*

A betegektől vett szérummintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I-V. rheumatoid arthritis (RA)-vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezelték 11,9%-ánál, míg a placebóval vagy aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 adalimumabbal kezelt beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő 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)-szint a normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelték 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves és enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6-17 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-nál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosára 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  $\geq 3$ -szorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes III. fázisú kontrollos vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál, valamint a kontrollal kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatban két, 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)-szint a normálérték felső határának  $\geq 3$  szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontrollkezelés mellett 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  $\geq 3$ -szorosára való emelkedése.

HS-ben 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 kontrollperiódusban a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (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  $\geq 3$ -szorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

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

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

#### Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

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

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

### **4.9 Túlادagolás**

A klinikai vizsgálatok során nem észlelték dóziskorlátozó toxicitás jeleit. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/ttkg-os dózis többszöröse volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- $\alpha$ )-gátlók  
ATC kód: L04AB04

A Libmyris biológiailag hasonló gyógyszerkészítmény. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

#### Hatásmechanizmus

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

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC<sub>50</sub> értékei 0,1 – 0,2 nM).



## Farmakodinámiai hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akutfázis-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 HS-ben is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg az adalimumab-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladáshoz kapcsolódó markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF $\alpha$  csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatait az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### *Rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek*

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

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

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

Az RA III vizsgálatban 619 közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő,  $\geq 18$  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 gyógyszereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezeléseket metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg

adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban 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 injekció beadás helyén fellépő fájdalmat átlagosan legalább 3 cm-nek értékelték (egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán), vagy bionáiv 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 választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

#### ACR-válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló 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 <sup>a **</sup>		RA II vizsgálat <sup>a **</sup>		RA III Vizsgálat <sup>a **</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 20						
6 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52. héten

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab minden második héten alkalmazva

<sup>c</sup> MTX = metotrexát

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

NA: nincs adat

Az RA I-IV vizsgálatokban az ACR-választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ)),

CRP (mg/dl) érték) mindegyike egyedileg is javulást mutatott a 24. illetve 26. héten a placebocsoporthoz képest. Az RA III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves 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 választ értek el mint a placebóval és a standard terápiával kezelték ( $p < 0,001$ ).

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

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

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

Válasz	MTX (n = 257)	Adalimumab (n = 274)	Adalimumab /MTX (n = 268)	p-érték <sup>a</sup>	p-érték <sup>b</sup>	p-érték <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> a p-érték a metotrexát-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

<sup>b</sup> a p-érték az adalimumab-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

<sup>c</sup> 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 (CRP) < 2,6) összehasonlítva a metotrexát-monoterápiát kapó 20,6% és adalimumab-monoterápiában részesült 23,4% beteggel. Az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ( $p < 0,001$ ) és adalimumab-monoterápia ( $p < 0,001$ ) az alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében, amennyiben korai közepesen súlyos - súlyos rheumatoid arthritisének volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ( $p = 0,447$ ). Az eredetileg adalimumab-monoterápiára vagy adalimumab/metotrexát kombinációra

randomizált 342 beteg közül, akik beléptek a nyílt kiterjesztésű vizsgálatba, 171 beteg fejezte be a 10 éves adalimumab-kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

#### Radiológiai válasz

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

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

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

	<b>Placebo/ MTX<sup>a</sup></b>	<b>Adalimumab/MTX 40 mg kéthetente</b>	<b>Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95%-os konfidencia intervallum)<sup>b</sup></b>	<b>p-érték</b>
Teljes Sharp-pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN <sup>d</sup> -pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup>metotrexát

<sup>b</sup>95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és az adalimumab pontértékeinek változása közötti különbségre

<sup>c</sup>rank analízis alapján

<sup>d</sup>Ízületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

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

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

	<b>MTX n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)</b>	<b>Adalimumab n = 274 (95%-os konfidencia intervallum)</b>	<b>Adalimumab /MTX n = 268 (95%-os konfidencia intervallum)</b>	<b>p-érték <sup>a</sup></b>	<b>p-érték <sup>b</sup></b>	<b>p-érték <sup>c</sup></b>
Teljes Sharp-pontérték	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pontérték	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN-pontérték	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> a p-érték a metotrexát-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

<sup>b</sup> a p-érték az adalimumab-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

<sup>c</sup> 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 teljes Sharp-pontérték változása a kiinduláshoz képest  $\leq 0,5$ ) szignifikánsan magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (rendre 63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát-monoterápia eredményével (rendre 37,4% és 33,5%,  $p < 0,001$ ) és adalimumab-monoterápiával (rendre 50,7%,  $p < 0,002$  és 44,5%,  $p < 0,001$ ).

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

#### Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt 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 fennmaradt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt ( $p < 0,001$ ) az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát- és adalimumab-monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig

fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztés 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 SPA-ban 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 gyógyszert, 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 vak fázis statisztikai elemzése során.

Egy 315 betegen végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (AS I) az eredmények az SPA jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek körében, a placebóval kezeltkezőkhez 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 <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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 valamennyi összehasonlítás tekintetében a 2., 12. és 24. héten

<sup>a</sup> Assessments in SPA (SPA Értékelése)

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

Az adalimumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten, mind a SF36-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 SPA-ban szenvedő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (AS II).

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneléréssel nem járó axiális spondyloarthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneléréssel 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 NSAIDs adása számukra ellenjavallt volt.

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

**13. táblázat Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos Nr-axSpA I vizsgálatban**

<b>Kettős vak fázis, 12. heti válasz</b>	<b>Placebo N = 94</b>	<b>Adalimumab N = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Részleges Remisszió	5%	16%*
BASDAI <sup>b</sup> 50	15%	35%**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS Inaktív Betegség	4%	24%***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MR sacroiliacalis ízületek <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MR Gerinc <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

<sup>a</sup> ASAS = Assessments of Spondyloarthritis International Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

<sup>c</sup> ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)

<sup>d</sup> Átlag változás a kezdeti értékektől

---

<sup>e</sup> n = 91 placebo és n = 87 adalimumab

<sup>f</sup> Nagy szenzitívitású C-reaktív protein (mg/l)

<sup>g</sup> n = 73 placebo és n = 70 adalimumab

<sup>h</sup> Spondylitis Ankylopoetica Kanadai Kutató Konzorcium

<sup>i</sup> n = 84 placebo és adalimumab

<sup>j</sup> 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 javulása fennmaradt a vizsgálat nyílt kiterjesztésű szakaszában is, 156 héten át.

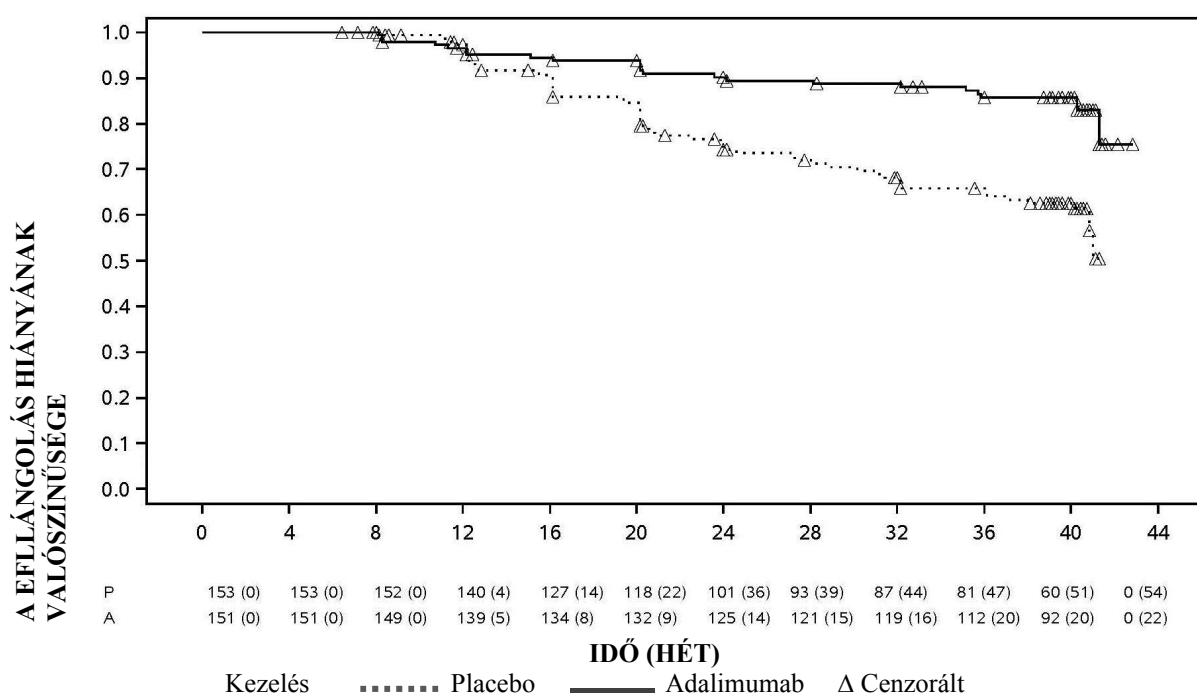
### Nr-axSpA II vizsgálat

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



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



Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma (fellángolások)); A = adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma (fellángolások)).

A 68 beteg közül, akiknek a kezelést megszakító csoportban fellángolt a betegsége, 65-en fejezték be a 12 hetes kiegészítő adalimumab-kezelést, közülük 37-en (56,9%) újra remisszióba kerültek (ASDAS < 1,3) 12 héttel a nyílt elrendezésű kezelés újrakezdését követően.

A 68. hétre a folyamatos adalimumab-kezelésben részesült betegeknek az aktív nr-axSpA okozta panaszokban és tünetekben statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás jelentkezett, mint a vizsgálat kettős vak szakaszában a kezelést megszakító csoportba sorolt betegeknek (14. táblázat).

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

Kettős vak Válasz a 68. héten	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1%	70,4%***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8%	65,8%***
ASAS <sup>a</sup> Részleges Remisszió	26,8%	42,1%**
ASDAS <sup>c</sup> Inaktív Betegség	33,3%	57,2%***
A betegség részleges fellángolása <sup>d</sup>	64,1%	40,8%***

<sup>a</sup> Assessments of Spondyloarthritis International Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

<sup>b</sup> A kiindulás definíció szerint a nyílt elrendezésű szakasz kezdete, amikor a betegeknek aktív betegsége van.

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)

<sup>d</sup> 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 kéthetente egyszeri adagolással közepesen súlyos – súlyos aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken vizsgálták két 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 metotrexátot kapott. A 12 hétig tartó PsA II vizsgálatban 100 olyan beteget kezeltek, akik nem megfelelő választ adtak a DMARD kezelésre. A két vizsgálat befejezését követően 383 beteget válogattak be egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, amelyben kéthetente 40 mg adalimumabot adagoltak.

A betegek kis száma miatt nincs elegendő bizonyíték az adalimumab hatásosságára SPA-szerű psoriasisos arthropathiában.

### **15. táblázat ACR-válasz placebo kontrollált arthritis psoriaticában (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%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. hét	4%	36%***	2%	25%***
24. hét	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. hét	1%	20%***	0%	14%*
24. hét	1%	23%***	N/A	N/A

\*\*\* p < 0,001 minden összehasonlításra adalimumab és placebo között

\* p < 0,05 minden összehasonlításra adalimumab és placebo között

N/A nem értelmezhető

A PsA I vizsgálatban az ACR-válaszok hasonlóak voltak az alkalmazott metotrexát kombinációtól függetlenül (vele vagy nélküle). Az ACR-válaszok a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban 136 hétig is fennmaradtak.

Az arthritis psoriaticában folytatott vizsgálatokban radiológiai változásokat értékelték. A kézfejről, a csuklóról és a lábfejről röntgenfelvételeket készítettek a vizsgálat kezdetekor, majd a kettős vak szakasz 24. hetében, amikor a betegek vagy adalimumabot, vagy placebót kaptak, és a 48. héten, amikor minden beteg nyílt elrendezésben adalimumabot kapott. A kiértékeléshez distalis interphalangealis ízületeket magában foglaló módosított teljes Sharp-pontértéket (modified Total Sharp Score – mTSS) használtak, amely nem azonos a rheumatoid arthritisben használt teljes Sharp-pontértékkel (TSS).

Az adalimumab a placebohoz képest csökkentette a perifériás ízületi károsodás 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  $\geq 12$ , ill.  $\geq 10$  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 Libmyris 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 dózisu adalimumabot kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. Tizenhat hetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI-pontszám-javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33. héten  $\geq$  PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újrandomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot vagy placebót kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

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

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

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 16. és 17. táblázat).

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

	<b>Placebo</b> N = 398 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>minden második héten</b> N = 814 n (%)
<b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: tiszta/minimális</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> A PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra		
<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab vs. placebo		

**17. táblázat: Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat – hatásossági eredmények a 16. héten**

	<b>Placebo</b> N = 53 n (%)	<b>Metotrexát</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>minden második héten</b> N = 108 n (%)
<b>≥PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA:</b> <b>tiszta/minimális</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo <sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab vs. metotrexát <sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab vs. placebo <sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab vs. metotrexát			

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő terápiás válasz elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest < PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI-pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató 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 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-eszkálációra 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 relapsusig („közepesen súlyos” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelő 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 relapsusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknél, akiknek volt relapsusuk és 88,8% [95/107] olyanoknál, akiknek nem volt relapsusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profílt 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 (eow) 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 placeboval 72 betegnél, akik közepesen súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet

és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebót vagy 80 mg adalimumab kezdő dózist kaptak, amelyet 40 mg adalimumab követett minden második héten (egy héttel a kezdő dózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tisztá” vagy „majdnem tisztá” PGA-pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) [P = 0,014].

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos-súlyos köröm-psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebokezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés követett további 26 héten át. A köröm-psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm-psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm-psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm-psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 18. táblázat). Az adalimumab köröm-psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérzékenység mellett (BSA  $\geq$  10% (a betegek 60%-a) és BSA < 10% és  $\geq$  5% (a betegek 40%-a)) igazolták.

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

Végpont	16. hét		26. hét		52. hét
	Placebokontrollos		Placebokontrollos		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 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F tisztá/minimális és $\geq$ 2 fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> 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.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos - súlyos aktivitású HS-ben szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokkal és egy nyílt kiterjesztéses vizsgálatral, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum-kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS-I és HS-II-es betegeknek legalább 3 tályoggal vagy gyulladással 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, kiterjesztéses vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Az átlagos expozíció a teljes, adalimumabbal kezelt populációban 762 nap volt. A 3 vizsgálat alatt a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használtak naponta.

#### Klinikai válasz

A gyulladással járó csökkenését és a tályogok és váladékozó fistulák romlásának megelőzését a Hidradenitis suppurativa klinikai válasszal értékelték (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; az összes tályog és gyulladással járó 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 a 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: 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) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30%-os bőrfájdalom csökkenés <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> Az összes randomizált betegnél.

<sup>b</sup> Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke  $\geq 3$  a 0-10-ig terjedő Numerikus skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan súlyos bőrfájdalom, amit csak el lehet képzelni.

A minden héten 40 mg adalimumab adagolásán alapuló kezelés jelentősen lecsökkentette a tályogok és váladékozó fistulák romlásának kockázatát. A HS-I és HS-II vizsgálat első 12 hetében megközelítőleg kétszer annyi, a placebo csoportba tartozó betegnél tapasztaltak romló tályogokat (23,0% vs 11,4%) és váladékozó 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 kéthetenkéntire csökkent, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 20. táblázat).

**20. táblázat: A HiSCR-t<sup>b</sup> elérő betegek<sup>a</sup> aránya a 24. és 36. héten a heti adalimumab adagolás megváltoztatása után a 12. héten**

	<b>Placebo (kezelés megszakítva) N = 73</b>	<b>Adalimumab 40 mg minden 2. héten N = 70</b>	<b>Adalimumab 40 mg hetente N = 70</b>
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
<sup>a</sup> Betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a 12. hét után <sup>b</sup> Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének vagy a javulás hiányának 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%, a 96. héten pedig 65,1% volt. A heti 40 mg adalimumabbal történő hosszabb távú kezelés során a 96. hétig nem azonosítottak új, biztonságossági eseményt.

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

*Crohn-betegség*

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

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelté. 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 kezelték. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelté. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezelték nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be 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  $\geq 70$  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 dózissal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 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
<b>26. hét</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>56. hét</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

\*\* p < 0,02 adalimumabbal *versus* placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

<sup>a</sup> 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 vizsgálatban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket véletlenszerűen a Libmyris 80/40 mg, illetve adalimumab 160/80 mg csoportba 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 aktivitású 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 (sorrendben 18%, illetve 9%,  $p = 0,031$ ) és az UC-II vizsgálatban (sorrendben 17%, illetve 9%,  $p = 0,019$ ). Az UC-II vizsgálatban azok közül az adalimumabbal kezelt betegek közül, akik a 8. héten remisszióban voltak, az 52. héten 21/41 (51%) volt remisszióban.

Az UC-II vizsgálatban részt vevő teljes betegpopuláció eredményeit a 23. táblázat mutatja.

#### **23. táblázat UC-II vizsgálatban a klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya gyógyulás aránya (betegek százalékában)**

	<b>Placebo</b>	<b>Adalimumab 40 mg kéthetente</b>
<b>52. hét</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klinikai válasz	18%	30%*
Klinikai remisszió	9%	17%*
Nyálkahártya gyógyulás	15%	25%*
Szteroidmentes remisszió legalább 90 napig <sup>a</sup>	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
<b>8. és 52. hét</b>		
Fenntartott válasz	12%	24%**
Fenntartott remisszió	4%	8%*

Fenntartott nyálkahártya gyógyulás	11%	19%*
Klinikai remisszió: Mayo pontszám $\leq 2$ és alpontszám $> 1$ ;		
Klinikai válasz: a Mayo pontszám kiindulási értékéhez viszonyított $\geq 3$ pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése, és a rectalis vérzés alpontszámának [rectal bleeding subscore; RBS] $\geq 1$ csökkenése vagy az abszolút RBS-érték 0 vagy 1;		
* $p < 0,05$ adalimumabbal versus placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása		
** $p < 0,001$ adalimumabbal versus placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása		
<sup>a</sup> 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 (influximab) eredménytelen volt. Ezen betegeknél az adalimumab-kezelés kevésbé volt hatékony, mint a korábban TNF-elleni kezelésben nem részesült betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi TNF-elleni kezelés eredménytelen volt, az 52. hétre a placebót kapók 3%-a, az adalimumab-kezelésben részesülők 10%-a ért el remissziót.

Az UC-I és UC-II vizsgálatban 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 placebo-csoportban 0,26/betegév volt. Az UC-vel összefüggő hospitalizáció 0,12/betegév volt az adalimumab-kezelési csoportban, és 0,22/betegév volt placebo-csoportban.

#### 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 fertőzések eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknél (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárására kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg adalimumab követett. Egy nem biológiai immunosuppresszív gyógyszer 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 olyan beteget értékelték, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon *per os*) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dóziscsökkentéssel estek át, ami a 19. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

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

Az UV I és az UV II vizsgálatot befejező betegek alkalmasak voltak egy nem 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 betegeknél, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 24. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 2. ábra).

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

Elemzés Kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt idő mediánja (hónap)	Relatív hazárd <sup>a</sup> (HR)	HR <sup>a</sup> 95%- os CI	P-érték <sup>b</sup>
<b>A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban</b>						
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
<b>A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban</b>						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

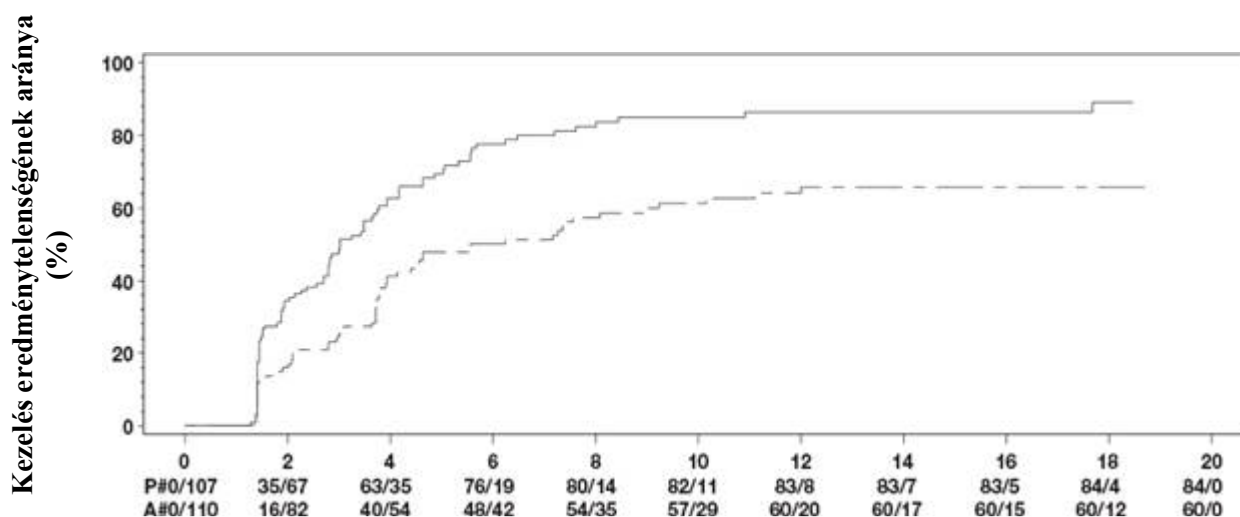
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzorálták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

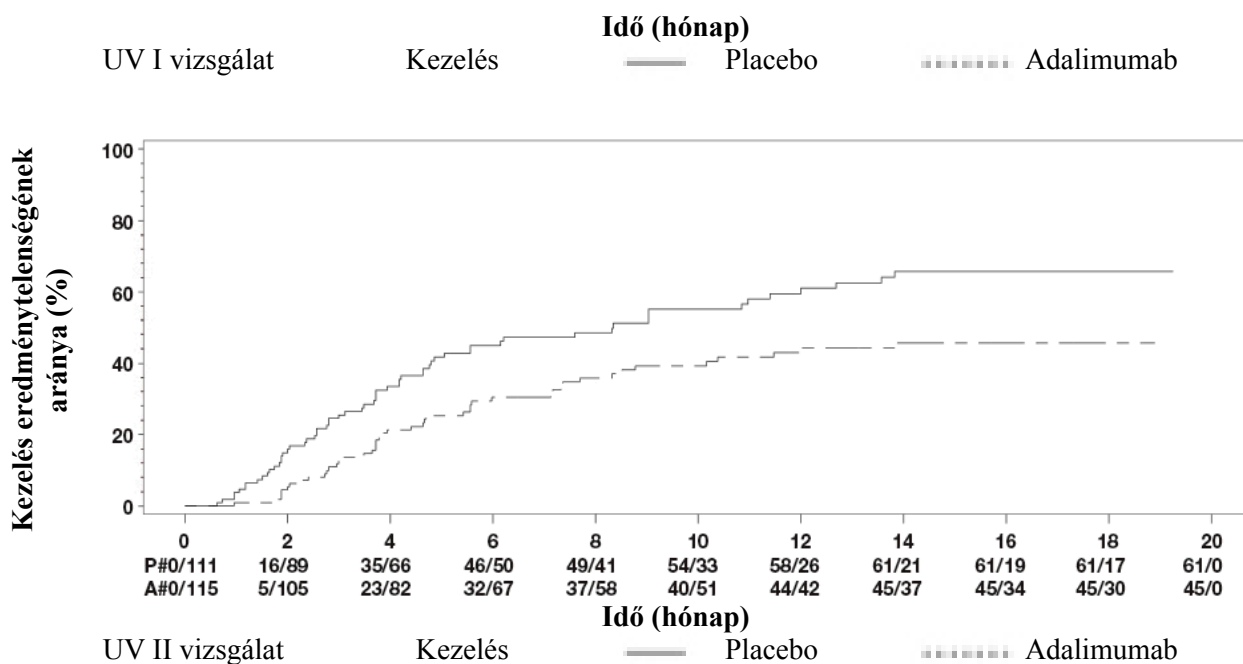
<sup>a</sup> az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke (arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve).

<sup>b</sup> Lograng-próbából meghatározott 2-oldalas P-érték.

<sup>c</sup> NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

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





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

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

Az UV I és UV II vizsgálat nem kontrollós, hosszú távú kiterjesztésében 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 gyulladáshoz elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejtszint  $\leq 0,5+$ , üvegtesti homály mértéke  $\leq 0,5+$ ), napi folyamatos  $\leq 7,5$  mg szteroid dózis mellett, és 178 beteg (66,2%) szteroidkezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten.

A 78. hetet követően az adatok általában konzisztensek voltak ezekkel az eredményekkel, de a bevont betegek száma ez után az idő után csökkent. Összességében a vizsgálatot abbahagyó betegek 18%-a mellékhatások, 8%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

### Életminőség

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

### Immunogenitás

Az adalimumab-kezelés közben 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 gyermeknél. A nyílt elrendezésű bevezető fázisban (open-label lead in phase, OL LI) a betegeket két csoportba sorolták: MTX (metotrexát)-kezelést kapó, illetve MTX-tal nem kezelt csoportba különítették el. A nem-MTX csoportba azok a betegek tartoztak, akik korábban még nem részesültek MTX-kezelésben (naive), vagy a vizsgálati kezelés alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és/vagy prednizont ( $\leq 0,2$  mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap) kaptak. Az OL LI szakaszban minden beteg  $24 \text{ mg/m}^2$ , legfeljebb 40 mg adalimumabot kapott kéthetente, 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózist a 25. táblázat mutatja.

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

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

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten  $24 \text{ mg/m}^2$ , 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 esetben legalább 30%-os romlás a kiindulási állapothoz képest, legalább 2 vagy több aktív ízület megléte, és a 6 kritérium közül legfeljebb 1-ben észlelhető 30%-nál nagyobb mértékű javulás. A 32. hét után vagy a betegség fellángolása esetén a betegek alkalmasak voltak arra, hogy beválsszák őket a nyílt kiterjesztésű fázisba.

**26. táblázat: Pediátriai ACR 30 válasz a JIA-vizsgálatban**

Betegcsoport	MTX-tal kezelt	MTX-tal nem kezelt
Szakasz		
OL-LI, 16 hét		
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)	74,4% (64/86)
Hatásossági végpontok		

Kettős vak, 32 hét	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32 hét végén <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
A betegség fellángolásáig eltelt medián időtartam	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

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

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> 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 kiterjesztés 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 korszortjába.

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

## pJIA II

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

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

## Enthesitis-asszociált arthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyet 46 olyan beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6-17 év), akik közepesen súlyos enthesitis-asszociált arthritisben szenvedtek. A betegek vagy 24 mg/testfelszín m<sup>2</sup>, kéthetente legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak 12 hétig. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m<sup>2</sup>, kéthetente legfeljebb 40 mg subcutan adalimumabot kaptak további 192 hétig. Az elsődleges végpont a kiindulási értékek és a 12. heti értékek közötti százalékos változás volt az aktív arthritises ízületek számában (ahol a duzzanatot nem az ízületi deformitás okozza vagy olyan ízület, amelynek mozgása korlátozott és fájdalmas és/vagy duzzadt). Az elsődleges végpont teljesült, az adalimumab-csoportban az átlagos százalékos változás (csökkenés) -62,6% (medián százalékos változás -88,9%) volt, a placebo csoportban pedig -11,6% (medián százalékos változás -50,0%) volt. Az aktív arthritises ízületek számának

javulása az adalimumab-csoportban a 31 betegből a vizsgálatban maradó 26-nál (84%) megmaradt a nyílt szakaszban a 156. hétig. Bár statisztikailag nem szignifikáns, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok tekintetében is, pl. az enthesitis által érintett részek számában, az érzékeny ízületek számában, a duzzadt ízületek számában, a pediátriai ACR 50 válaszbán és a pediátriai ACR 70 válaszbán.

#### *Gyermekkori plakkos psoriasis*

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

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

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

	<b>MTX<sup>a</sup></b> <b>N = 37</b>	<b>Adalimumab 0,8 mg/ttkg</b> <b>kéthetente</b> <b>N = 38</b>
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tiszta/minimális <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)
<sup>a</sup> MTX = metotrexát		
<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/ttkg vs. MTX		
<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/ttkg vs. MTX		

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

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

#### *Serdülőkori hidradenitis suppurativa*

Az adalimumabbal nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy betegség lefolyása, a kóréletten és a hatóanyag 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).

#### *Gyermekkori Crohn-betegség*

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó adalimumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózissal (< 40 kg vagy  $\geq 40$  kg) 192, 6-17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekkori Crohn-betegség Aktivitási Index)-pontszám  $> 30$  esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a

betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

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

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

**28. táblázat: Fenntartó kezelési séma**

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

Hatásossági eredmények

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

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

**29. táblázat: Gyermekkori CD vizsgálat PCDAI klinikai remisszió és válasz**

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

**30. táblázat: Gyermekkori CD vizsgálat kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula-remisszió**



	<b>Standard dózis 40/20 mg kéthetente</b>	<b>Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente</b>	<b>p-érték<sup>1</sup></b>
<b>Kortikoszteroidok felfüggesztése</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
<b>Immunmodulátorok felfüggesztése<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
<b>Fistula-remisszió<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> p-érték Standard dózis *versus* az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

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

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

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

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

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

#### *Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa*

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

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

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

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

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

#### Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió (PMS  $\leq 2$ , és nincs olyan egyedi alpontszám, ami  $> 1$ ) a 8. héten, és az FMS szerinti (Full Mayo Score) (meghatározva: Mayo-pontszám  $\leq 2$ , 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 szerinti klinikai remisszió 8 hét alatt**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b, c</sup> Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten N = 47</b>
Klinikai remisszió	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
<sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup> 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  $\geq 3$  pontos és  $\geq 30\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest) a 8. héten választ mutatóknál, a nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás alpontszám  $\leq 1$ ) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten remisszióban lévő betegeknél, valamint az FMS szerinti kortikoszteroidmentes remisszióban lévők arányát a 8. héten választ mutatóknál azoknak a betegeknek körében, akik kettős vak elrendezésben kéthetente legfeljebb 40 mg/hét (0,6 mg/ttkg) és hetente legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózis adalimumabot kaptak (32. táblázat).

#### **32. táblázat: Hatásossági eredmények az 52. héten**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Legfeljebb 40 mg hetente N = 31</b>
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	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)

a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál		
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint remisszióban lévőknél	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente <sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó betegeknekél 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 feltárási hatásossági végpontok között szerepelt a klinikai válasz a gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa aktivitási indexe (PUCAI) (a PUCAI  $\geq$  20 pontos csökkenése a kiindulási értékhez viszonyítva) és a klinikai remisszió a PUCAI periódusonként (PUCAI < 10 pontos csökkenéseként definiálva) a 8. és az 52. héten (33. táblázat).

### 33. táblázat: Feltárási végpontok eredményei PUCAI szerint

	8. hét	
	Adalimumab <sup>a</sup> Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N = 30	Adalimumab <sup>b,c</sup> Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten N = 47
Klinikai remisszió PUCAI szerint	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinikai remisszió PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Adalimumab <sup>d</sup> Legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31	Adalimumab <sup>e</sup> 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%)
<sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup> 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 <sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente <sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente 1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten 2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat 3. megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket randomizáltak ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre, az 52. hét végpontjain választ		

nem mutatóknak tekintették

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

#### Életminőség

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

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

#### Gyermekkori uveitis

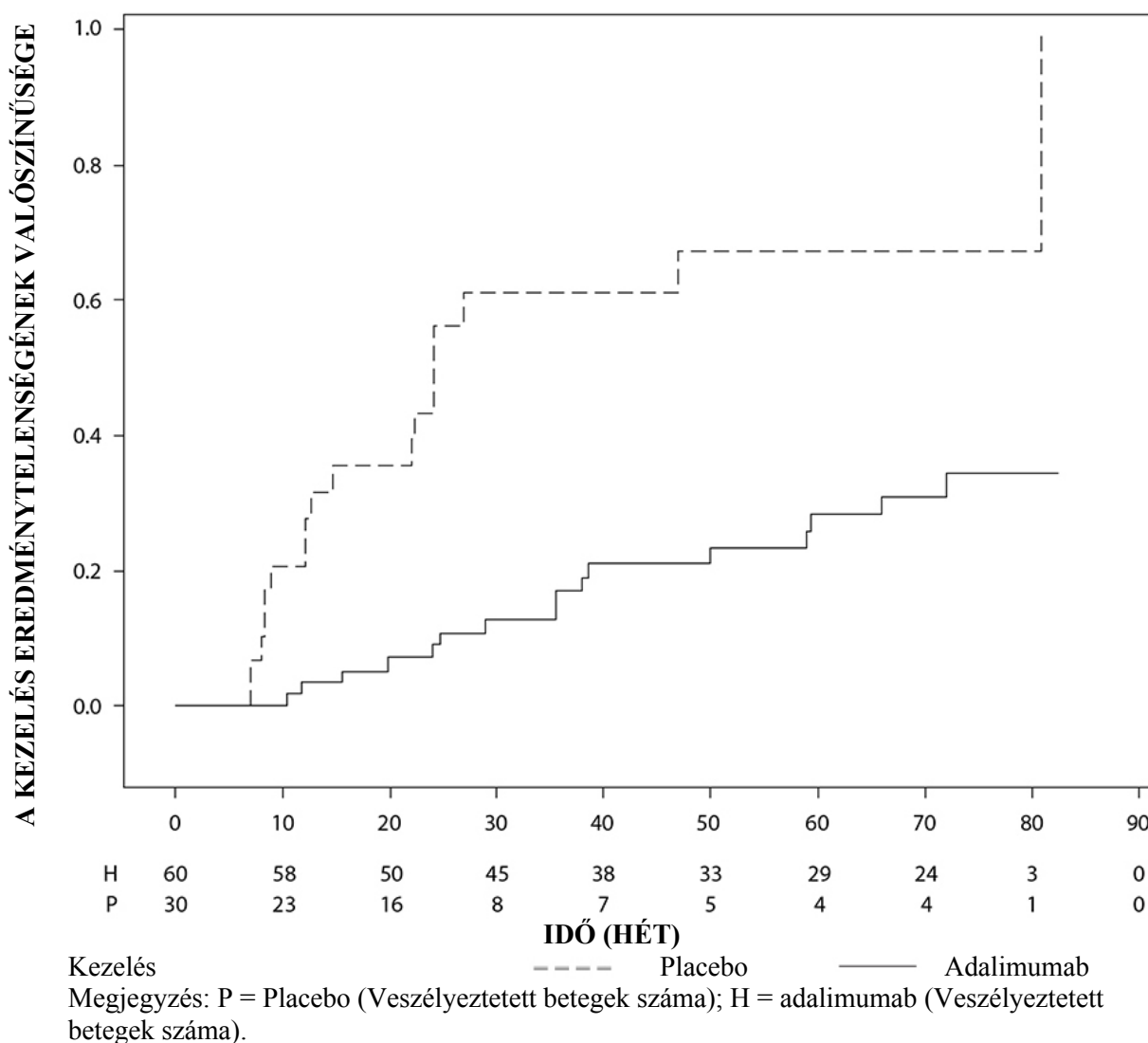
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 – < 18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, 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, a referencia készítménnyel végzett három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/ttkg-tól 10 mg/ttkg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumban a koncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/ttkg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat ( $V_{ss}$ ) 5-6 liter között változott, és az átlagos terminális felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a 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 mikrogramm/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 mikrogramm/ml volt. Az adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális szérumszintje csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

Közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban Standard 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 szérumszint-adalimumab-koncentráció 15,7 $\pm$ 6,6 mikrogramm/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél (80/40 mg) ez az érték 10,6 $\pm$ 6,1 mikrogramm/ml volt.

Azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezeléssel maradtak, az 52. héten az átlagos ( $\pm$ SD) maradék szérumszint-adalimumab-koncentráció a Standard dózissal kezelt csoportjában 9,5 $\pm$ 5,6 mikrogramm/ml, míg az Alacsony dózissal kezelt betegeknél 3,5 $\pm$ 2,2 mikrogramm/ml volt. Az átlagos maradék koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos ( $\pm$ SD) szérumszint-adalimumab-koncentráció az 52. héten 15,3 $\pm$ 11,4 mikrogramm/ml (40/20 mg hetente), illetve 6,7 $\pm$ 3,5 mikrogramm/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 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. Megközelítőleg 8 mikrogramm/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) adag esetén az átlagos minimális egyensúlyi állapotú szérumszint-adalimumab-koncentráció 5,01 $\pm$ 3,28 mikrogramm/ml volt az 52. héten. Azoknál a betegeknél, akik hetente 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kaptak, az átlagos ( $\pm$  SD) minimális egyensúlyi állapotú szérumszint-adalimumab-koncentráció 15,7 $\pm$ 5,60 mikrogramm/ml volt az 52. héten.

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

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

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 suppuratívában, 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 és serdülőknél

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

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

### Elimináció

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

### Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0 mg/ttkg, 30 mg/ttkg illetve 100 mg/ttkg dózisú adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard termékenységi vagy postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitestmodell hiányában, mivel az adalimumab a rágcsáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágcsálóknál neutralizáló antitestek képződnek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

nátrium-klorid,  
szacharóz,  
poliszorbát 80,  
injekcióhoz való víz,  
sósav (pH beállításához)  
nátrium-hidroxid (pH beállításához)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Libmyris 40 mg oldatos injekció, előretöltött fecskendő

3 év.

Libmyris 40 mg oldatos injekció, előretöltött injekciós tollban



2 év.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

Önmagában az előretöltött fecskendő vagy előretöltött toll legfeljebb 25 °C-on, maximum 30 napig tárolható. Az előretöltött fecskendőt vagy az előretöltött tollat ártalmatlanítani kell, amennyiben a 30 napos időtartam alatt nem használták fel.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

##### Libmyris 40 mg oldatos injekció, előretöltött fecskendő

0,4 ml oldatos injekció előretöltött, I-es típusú üveg fecskendőben fix 29G-s tűvel, bővített ujjperemekkel és tűvezetővel és dugattyúdugóval (bróm-butil gumi).

Kiszerelések: 1, 2 vagy 6 előretöltött fecskendő PVC/PE buborékcsomagolásba csomagolva, 1, 2 vagy 6 alkoholos törlővel.

##### Libmyris 40 mg oldatos injekció, előretöltött injekciós tollban

0,4 ml oldatos injekció előretöltött, túalapú injekciós rendszerben (autoinjektor), mely I-es típusú üveg fecskendőt tartalmaz fix 29G-s tűvel és dugattyúdugóval (bróm-butil gumi). A toll egyszer használatos, eldobható, kézi, mechanikus injekciós eszköz.

Kiszerelések: 1, 2 vagy 6 előretöltött toll PVC/PE buborékcsomagolásba csomagolva, 1, 2 vagy 6 alkoholos törlővel.

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

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

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Németország

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

##### Libmyris 40 mg oldatos injekció, előretöltött fecskendő

EU/1/21/1590/001  
EU/1/21/1590/002  
EU/1/21/1590/003

##### Libmyris 40 mg oldatos injekció, előretöltött injekciós tollban

EU/1/21/1590/004

EU/1/21/1590/005  
EU/1/21/1590/006

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

Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021 november 12.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Libmyris 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

80 mg adalimumabot tartalmaz egy 0,8 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőben.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Oldatos injekció.

Tiszta és színtelen oldatos injekció.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

#### Rheumatoid arthritis

A Libmyris metotrexáttal együtt adagolva javallott:

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

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

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

#### Psoriasis

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

#### Hidradenitis suppurativa (HS)

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

#### Crohn-betegség

A Libmyris közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív gyógyszerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a gyógyszereket, vagy akiknél e gyógyszerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt.

#### Gyermekkori Crohn-betegség

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

#### Colitis ulcerosa

A Libmyris felnőttkori, közepesen súlyos -súlyos aktivitású 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

A Libmyris közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan gyermekeknek 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.

#### Uveitis

A Libmyris 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.

#### Gyermekkori uveitis

A Libmyris 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**

Libmyris-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amikre a Libmyris javallott. Javasolt, hogy a szemeszek a Libmyris-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Libmyris-val kezelt betegek egy Betegemlékeztető Kártyát kapnak.

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

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

A Libmyris kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben, 40 mg-os előretöltött injekciós tollban és 80 mg-os előretöltött fecskendőben kapható. Emiatt a Libmyris nem adható olyan betegeknek, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük. Ha ettől eltérő dózusra van szükség, más, ilyen lehetőséget kínáló adalimumab készítményeket kell használni.

### Adagolás

#### *Rheumatoid arthritis*

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

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem szteroid gyulladásgátlók, illetve analgetikumok adása is folytatható a Libmyris-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerekkel 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 Libmyris-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 kezeléson belül elérhető. Olyan betegeknek, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, megfontolandó a terápia folytatása.

#### *Psoriasis*

A Libmyris 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 dózissal 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 Libmyris-kezelésre, előnyös lehet az adag növelése heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell a Libmyris heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagjának 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 adaggal elérték a megfelelő választ, a dózis ezután kéthetente 40 mg-ra csökkenthető.

#### *Hidradenitis suppurativa*

A Libmyris javasolt adagja HS-ben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg az 1. napon (négy darab 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), 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 a Libmyris kezelés alatt, ha szükséges. Javasolt, hogy a betegek naponta helyi fertőtlenítő lemosót használjanak a HS léziókon a Libmyris 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 Libmyris adása újratekinthető (lásd 5.1 pont).

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

### *Crohn-betegség*

A Libmyris javasolt adagja 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 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd a 2. héten 80 mg dózisban (két 40 mg-os 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 a Libmyris alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta jelek és tünetek, újramezhető a Libmyris adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újramezdésével, 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 Libmyris mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Libmyris 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*

A Libmyris javasolt adagja közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosában szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután 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 Libmyris mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Libmyris 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 eléri. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak ennyi idő alatt a terápiára, a Libmyris-kezelés folytatása nem javasolt.

### *Uveitis*

A Libmyris 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 adalumimab-kezelés monoterápiában történő megkezdésével kapcsolatban. A Libmyris-val való kezelés megkezdhető kortikoszteroiddal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátor gyógyszerrel kombinációban. Az együttadott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel a Libmyris-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 adag megváltoztatása nem szükséges.

### *Vese- és/vagy májkárosodás*

Az adalimumabot nem vizsgálták ezekben a betegpopulációkban. Nincs az adagra vonatkozó javaslat.

### *Gyermekek és serdülők*

A Libmyris kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben, 40 mg-os előretöltött injekciós tollban és 80 mg-os előretöltött fecskendőben kapható. Nem lehetséges tehát a Libmyris adása olyan gyermekeknek és serdülőknek, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük. Ha ettől eltérő dózisa van szükség, más, ilyen lehetőséget kínáló adalimumab készítményeket kell használni.

## Gyermekkori plakkos psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 4-betöltött 18 éves gyermekek esetében nem igazolták plakkos psoriasis esetén. A Libmyris javasolt dózisa legfeljebb adagonként 40 mg.

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

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

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

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

Szükség esetén folytatható az antibiotikum szedése a Libmyris-kezelés alatt. Libmyris-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, a Libmyris szükség szerint újra alkalmazható.

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

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

## Gyermekkori Crohn-betegség

A Libmyris ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő, 6-betöltött 18 éves betegeknél a testtömegtől függ (1. táblázat). A Libmyris-t *subcutan* injekció formájában kell alkalmazni.

### **1. táblázat: Az adalimumab dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél**

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten.</li> </ul> <p>Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adag alkalmazható:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten</li> </ul>	
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten</li> </ul> <p>Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adag alkalmazható:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten</li> </ul>	40 mg minden második héten

\*A Libmyris 40 mg-os előretöltött fecskendőben és 40 mg-os előretöltött injekciós tollban a legalacsonyabb dózisként. Tehát nem lehetséges a Libmyris adása olyan betegeknek, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük.

A nem megfelelően reagáló betegeknel előnyös lehet az adag emelése:

- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy kéthetente 80 mg

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

A Libmyris-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknel ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Libmyris kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben, 40 mg-os előretöltött injekciós tollban és 80 mg-os előretöltött fecskendőben kapható. Nem lehetséges tehát a Libmyris adása olyan gyermek- és serdülőkorú betegeknek, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük. Ha ettől eltérő dózison van szükség, más, ilyen lehetőséget kínáló adalimumab készítményeket kell használni.

#### Gyermekekori colitis ulcerosa

A Libmyris ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6–betöltött 18 éves korú betegeknel a testtömegtől függ (2. táblázat). A Libmyris-t subcutan injekció formájában kell beadni.

**2. táblázat: Az adalimumab dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknel és serdülőknél**

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg a 0. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon) és</li> <li>40 mg a 2. héten (egy 40 mg-os injekció formájában)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg minden második héten</li> </ul>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg minden második héten</li> </ul>



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

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

A Libmyris-nak 6 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

### Gyermekkori uveitis

A Libmyris ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). A Libmyris-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

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

### **3. táblázat: Az adalimumab dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél**

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

A Libmyris-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

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

A Libmyris kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben, 40 mg-os előretöltött injekciós tollban és 80 mg-os előretöltött fecskendőben kapható. Nem lehetséges tehát a Libmyris adása olyan gyermek- és serdülőkorú betegeknél, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük. Ha ettől eltérő dózissra van szükség, más, ilyen lehetőséget kínáló adalimumab készítményeket kell használni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Aktív tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy oportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).
- Közepesen súlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása, 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 a Libmyris-val való kezelés előtt, alatt és után a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzéseket, beleértve a tuberkulózist is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

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

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

### *Súlyos fertőzések*

Adalimumabbal kezelt betegeknél leírtak súlyos fertőzéseket, beleértve a sepsist is, melyeket bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba-, parazita- és vírusfertőzés, vagy egyéb oportunist 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*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Egyéb opportunistá fertőzések*

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

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan jelek és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonális infiltrátumok, illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a Libmyris 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. A Libmyris-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV-fertőzés irányában vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy, a hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

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

#### Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinisatiós 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 Libmyris-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisatiós betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Libmyris adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Libmyris-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisatiós 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, a Libmyris adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdni.

## 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 leukémiás eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású 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 gyógyszerekkel, 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 hepatosplenicus T-sejtes lymphoma eseteit észlelték. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenicus T-sejtes lymphoma-esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin Libmyris-val történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki a Libmyris-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akik kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél az adalimumab-kezelést malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek Libmyris-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, a Libmyris-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 is (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista gyógyszer, 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-antagonisták 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 Libmyris-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Libmyris-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 antitestválaszt figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenzavírus-vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

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

A Libmyris-val 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. A Libmyris-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. A Libmyris kontraindikált a közepesen súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). A Libmyris-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

### Autoimmun folyamatok

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

### Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARDs-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 etanercepttel és anakinrával végzett kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációjánál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombinációjának alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

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

### Sebészet

Sebészeti beavatkozások során adalimumabban kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Libmyris-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabban kezelt arthroplasztikán 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 adalimumabban 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.

### Segédanyagok

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

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

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

## 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 Libmyris-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

### Terhesség

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

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt 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 konfidencia intervallum [CI]: 0,38-4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95%-os CI: 0,31-4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95%-os CI: 0,45-2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetében a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

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

A TNF-alfa-gátlást okozó hatása miatt a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

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

### Szoptatás

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

### Termékenység

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

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

A Libmyris csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Libmyris 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 (SPA-ban és az SPA-nak megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, HS-ben 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 (pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak az adalimumab alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így az adalimumab is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekezőképességét. Az adalimumab alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a sepsist, az oppurtunista fertőzéseket és a TBC-t), a HBV reaktiválódásáról 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 erythematosus, lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

##### Gyermekek és serdülők

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

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. 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.



#### 4. 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 pylonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist is), oportunistá fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis <sup>1)</sup>
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot is), melanoma**
	Ritka	Leukaemia <sup>1)</sup>
	Nem ismert	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma <sup>1)</sup> Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) <sup>1)</sup> , 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

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hyperszenzitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis <sup>1)</sup> , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia <sup>1)</sup>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehidráció
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypaesthesiát is), migrén, Ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történések <sup>1)</sup> , tremor, neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisatiós betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain-Barré-szindróma) <sup>1)</sup>
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus <sup>1)</sup> , 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 <sup>1)</sup> , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem <sup>1)</sup>

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Ritka	Tüdőfibrosis <sup>1)</sup>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio <sup>1)</sup>
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis a hepatitis B reaktiválódása <sup>1)</sup> autoimmun hepatitis <sup>1)</sup>
	Nem ismert	Májelégtelenség <sup>1)</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés (beleértve az exfoliatív bőrkiütést is)
	Gyakori	Súlyosbodó, illetve újonnan kialakuló psoriasis (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist) <sup>1)</sup> , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az ekzematát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia <sup>1)</sup> pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens–Johnson-szindróma <sup>1)</sup> , angiooedema <sup>1)</sup> , cutan vasculitis <sup>1)</sup> lichenoid bőrreakció <sup>1)</sup>
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkült vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakció (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz <sup>1)</sup>
	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 <sup>2)</sup>
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.

<sup>1)</sup> a spontán jelentéseket is beleértve.

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

### Hidradenitis suppurativa

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

### Uveitis

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

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Az injekció helyén fellépő reakció*

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

#### *Fertőzések*

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

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

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollós, valamint nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberculosisról (miliaris és extrapulmonalis előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosis megbetegedések többsége a Libmyris-kezelés első 8 hónapjában következett be és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

#### *Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek*

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

Az adalimumab hatásait közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritiben, SPA-ban, SPA-nak megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritiben, arthrit psoriaticában, psoriasisban, HS-ben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollós szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 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 kontrollós szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztéses vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A Libmyris forgalomba hozatala után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év. A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-kezelési évre számított gyakorisága 0,2, a lymphomáké 0,3 volt (lásd a 4.4 pontban).

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

### *Autoantitestek*

A betegetől vett vérsavómintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I - V rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezelték 11,9%-ánál, míg a placebóval vagy aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 adalimumabbal kezelt beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő 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)-szint a normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelték 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-ánál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves és enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6-17 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-nál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosára 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  $\geq 3$ -szorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes, III. fázisú kontrollos vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szintnek a normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál, valamint a kontrollal kezelt betegek 0,9%-ánál 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 immunoszuppresszánt is kapott, a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának  $\geq 3$  szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontrollkezelés mellett 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  $\geq 3$ -szorosára való emelkedése.

HS-ben 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 kontrollperiódusban a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (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  $\geq 3$ -szorosára való emelkedése a Libmyris-val kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

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

A klinikai vizsgálatokban a magasabb GPT (ALAT)-szintű betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt, és a kezelés folytatása mellett megszűnt. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos, olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint például a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitist az adalimumabbal kezelt betegeknél.

#### Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

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

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

### **4.9 Túladagolás**

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- $\alpha$ )-gátlók  
ATC kód: L04AB04

A Libmyris biológiailag hasonló gyógyszerkészítmény. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

#### Hatásmechanizmus

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

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC<sub>50</sub> értékei 0,1 - 0,2 nM).

## Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akutfázis-fehérjék (C-reaktív protein - CRP), a süllyedés, illetve a 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 HS-ben is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg az adalimumab-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladáshoz kapcsolódó markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF $\alpha$  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 beteg vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott.

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

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

Az RA III vizsgálatban 619 közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő,  $\geq 18$  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 gyógyszereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezeléseket metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.



Az RA V vizsgálatban 799 felnőtt, közepesen súlyos-súlyos, aktív, korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) reumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer 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 injekció beadás helyén fellépő fájdalmat átlagosan legalább 3 cm-nek értékelték (egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán), vagy bionáiv 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 választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

#### ACR-válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70 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 az 5. táblázatban.

**5. táblázat ACR-válasz placebokontrollos vizsgálatokban (betegek százaléka)**

Válasz	RA I vizsgálat <sup>a**</sup>		RA II vizsgálat <sup>a**</sup>		RA III vizsgálat <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b/</sup> MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b/</sup> MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 20						
6 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52. héten

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab minden második héten alkalmazva

<sup>c</sup> MTX = metotrexát

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

NA: nincs adat

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

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR-választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. Az adalimumabra randomizált, minden második héten 40 mg-mal kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a 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 standard terápiával kezelték ( $p < 0,001$ ).

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

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát-kezelésben korábban nem részesült korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR-választ adott, mint a metotrexát, vagy az adalimumab-monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 6. táblázat).

#### 6. táblázat ACR-válasz az RA V vizsgálatban (a betegek százaléka)

Válasz	MTX (n = 257)	Adalimumab (n = 274)	Adalimumab /MTX (n = 268)	p-érték <sup>a</sup>	p-érték <sup>b</sup>	p-érték <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> a p-érték a metotrexát-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

<sup>b</sup> a p-érték a Libmyris-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

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

### Radiológiai válasz

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

### **7. táblázat Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	Libmyris/MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX- Libmyris/MTX (95%-os konfidencia intervallum) <sup>b</sup>	p-érték
Teljes Sharp- pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN <sup>d</sup> -pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup>metotrexát

<sup>b</sup>95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és az adalimumab pontértékeinek változása közötti különbségre

<sup>c</sup>rank analízis alapján

<sup>d</sup>Ízületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is értékelték és módosított teljes Sharp-pontokban fejezték ki (lásd 8. táblázat).

### **8. 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 <sup>a</sup>	p-érték <sup>b</sup>	p-érték <sup>c</sup>
Teljes Sharp- pontérték	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pontérték	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN- pontérték	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> a p-érték a metotrexát-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

<sup>b</sup> a p-érték az adalimumab-monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

<sup>c</sup> a p-érték az adalimumab-monoterápia és a metotrexát-monoterápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

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

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

#### Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészségfelmérő Kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg 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 fennmaradt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt ( $p < 0,001$ ) az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát- és adalimumab-monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztés 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.

#### Psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ( $\geq 10\%$  testfelület-érintettség és  $\geq 12$ , ill.  $\geq 10$  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 egy randomizált kettős vak vizsgálatban (Psoriasis III vizsgálat) értékelték, közepes-súlyos, kézfej és/vagy lábfej érintettségű krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeknél, akik szisztémás kezelésre vártak.

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

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

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

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 9. és 10. táblázat).

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

	<b>Placebo</b> <b>N = 398</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>minden második héten</b> <b>N = 814</b> <b>n (%)</b>
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: tiszta/minimális</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> A PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra		
<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab vs. placebo		

**10. táblázat: Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat hatásossági eredmények a 16. héten**

	<b>Placebo</b> N = 53 n (%)	<b>Metotrexát</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>minden második héten</b> N = 108 n (%)
<b>≥PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA:</b> <b>tiszta/minimális</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo <sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab vs. metotrexát <sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab vs. placebo <sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab vs. metotrexát			

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ elérők és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő terápiás válasz elvesztését” tapasztalták (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), az adalimumab kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akiknél a placebóra randomizálást követően elvesztették a megfelelő kontrollt, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) alakult ki ismét a PASI 75 válasz.

Összesen 233 beteg, akik a 16. és a 33. héten PASI 75 reszponderek voltak, részesült folyamatos adalimumab kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta az adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 74,7%, illetve 59,0% volt a 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 dóziseszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány 69,6%, illetve 55,7% volt 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 tüneteinek visszatéréséig, a relapsusig („közepes” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) kb. 5 hónapos medián időtartam telt el. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tiszta” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapsusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknél, akiknek volt relapsusuk és 88,8% [95/107] olyan betegeknél, akiknek nem volt relapsusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint az abbahagyás előtt.

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

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózísát 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 vizsgálatban (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a placebóval hasonlították össze 72 betegnél, akik a középestől a súlyosig terjedő krónikus plakkos psoriasisban szenvedtek kézfej és/vagy lábfej érintettséggel. A betegek kezdő adagja 80 mg adalimumab volt,

melyet 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag adalimumab vagy placebo követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban érték el „tiszta” vagy „majdnem tiszta” PGA-értéket kézfejek és/vagy lábfejek érintettségénél, mint a placebót kapó betegek (30,6% versus 4,3%, illetve [P = 0,014]).

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos-súlyos köröm-psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebokezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés követett további 26 héten át. A köröm-psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm-psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm-psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm-psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 11. táblázat). Az adalimumab köröm-psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérzettség mellett (BSA $\geq$ 10% (a betegek 60%-a) és BSA < 10% és  $\geq$ 5% (a betegek 40%-a)) igazolták.

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

Végpont	16. hét Placebokontrollos		26. hét Placebokontrollos		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 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F tiszta/minimális és $\geq$ 2 fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2
<sup>a</sup> 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.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos – súlyos aktivitású HS-ben szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokkal és egy nyílt kiterjesztéses vizsgálatral, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak megfelelő választ. A HS-I és HS-II-es betegeknek legalább 3 tályoggal vagy gyulladásos csomóval járó Hurley Stage II vagy Hurley Stage III stádiumú betegségük volt.

A HS-I vizsgálat (PIONEER I) 307 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisu placebo-t 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 antibiotikum együttes alkalmazása nem volt megengedett. 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 placebo-t 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 dózisu placebo-t 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 terápia-t 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, meghosszabbított vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Az átlagos expozíció a teljes, adalimumabbal kezelt populációban 762 nap volt. A 3 vizsgálat alatt a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használtak naponta.

#### Klinikai válasz

A gyulladásos léziók csökkenését és a tályogok és váladékozó fistulák romlásának megelőzését a Hidradenitis suppurativa klinikai válasszal értékelték (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; az összes tályog és gyulladásos góc számának legalább 50%-os csökkenése, a tályogok és váladékozó fistulák számának növekedése nélkül, a vizsgálat megkezdéséhez képest). A HS-sel összefüggő bőrfájdalom csökkenését egy numerikus skála segítségével értékelték azoknál a betegeknél, akik a 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 12. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

#### **12. 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) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30%-os bőrfájdalom csökkenés <sup>b</sup>	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  
<sup>a</sup> Az összes randomizált betegnél.  
<sup>b</sup> Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke  $\geq 3$  a 0-10-ig terjedő Numerikus skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan súlyos bőrfájdalom, amit csak el lehet képzelni.

A minden héten 40 mg adalimumab adagolásán alapuló kezelés jelentősen lecsökkentette a tályogok és váladékozó fistulák romlásának kockázatát. A HS-I és HS-II vizsgálat első 12 hetében megközelítőleg kétszer annyi, a placebo csoportba tartozó betegnél tapasztaltak romló tályogokat (23,0% vs 11,4%) és váladékozó 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 értékhez 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 13. táblázat).



**13. táblázat: A HiSCR-t<sup>b</sup> elérő betegek<sup>a</sup> aránya a 24. és 36. héten a heti Libmyris adagolás megváltoztatása után a 12. héten**

	<b>Placebo (kezelés megszakítva) N = 73</b>	<b>Adalimumab 40 m g minden 2. héten N = 70</b>	<b>Adalimumab 40 mg hetente N = 70</b>
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
<sup>a</sup> Betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a 12. hét után <sup>b</sup> Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének vagy a javulás hiányának 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%, a 96. héten pedig 65,1% volt. A heti 40 mg adalimumabbal történő hosszabb távú kezelés során a 96. hétig nem azonosítottak új, biztonságossági eseményt.

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

*Crohn-betegség*

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

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat, a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelté. 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 kezelték. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelté. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be a minden második héten 40 mg-os dózissal, a hetente 40 mg-os dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI  $\geq 70$  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 CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek arányát a 14. táblázat mutatja be.

**14. táblázat: Klinikai remisszió és válaszreakció indukció (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 arányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

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

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

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

	Placebo	40 mg Adalimumab 2 hetente	40 mg Adalimumab hetente
<b>26. hét</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid nélkül is $\geq$ 90 napja remisszióban lévő betegek <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>56. hét</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid nélkül is $\geq$ 90 napja remisszióban lévő betegek <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

<sup>a</sup> A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

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

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

### Életminőség

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

### *Colitis ulcerosa*

Az adalimumab többszörös adagjának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közepesen súlyos-súlyos aktivitású 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 (sorrendben 18%, illetve 9%,  $p = 0,031$ ) és az UC-II vizsgálatban (sorrendben 17%, illetve 9%,  $p = 0,019$ ). Az UC-II vizsgálatban azok közül az adalimumabbal kezelt betegek közül, akik a 8. héten remisszióban voltak, az 52. héten 21/41 (51%) volt remisszióban.

Az UC-II vizsgálatban részt vevő teljes betegpopuláció eredményeit a 16. táblázat mutatja.

### **16. táblázat: UC-II vizsgálatban a klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya gyógyulás aránya (betegek százalékában)**

	Placebo	Adalimumab 40 mg kéthetente
<b>52. hét</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klinikai válasz	18%	30%*
Klinikai remisszió	9%	17%*
Nyálkahártya gyógyulás	15%	25%*
Szteroidmentes remisszió legalább 90 napig <sup>a</sup>	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
<b>8. és 52. hét</b>		
Fenntartott válasz	12%	24%**
Fenntartott remisszió	4%	8%*
Fenntartott nyálkahártya gyógyulás	11%	19%*

Klinikai remisszió: Mayo pontszám  $\leq 2$  és alpontszám  $> 1$ ;

Klinikai válasz: a Mayo pontszám kiindulási értékéhez viszonyított  $\geq 3$  pontos és  $\geq 30\%$ -os csökkenése, és a rectalis vérzés alpontszámának [rectal bleeding subscore; RBS]  $\geq 1$  csökkenése vagy az abszolút RBS-érték 0 vagy 1;

\*  $p < 0,05$  adalimumabbal versus placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti

összehasonlítása

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

<sup>a</sup> 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 (influximab) eredménytelen volt. Ezen betegeknél az adalimumab-kezelés kevésbé volt hatékony, mint a korábban TNF-elleni kezelésben nem részesült betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi TNF-elleni kezelés eredménytelen volt, az 52. hétre a placebót kapók 3%-a, az adalimumab-kezelésben részesülők 10%-a ért el remissziót.

Az UC-I és UC-II vizsgálatban 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 betegeknél (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárására kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg adalimumab követett. Egy nem biológiai immunsuppresszív gyógyszer 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 dóziscsökkenés követett, ami a 15. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

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

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

Az UV I és az UV II vizsgálatot befejező betegek alkalmasak voltak egy nem 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 betegeknél, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 17. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 1. ábra).

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

Elemzés Kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt idő mediánja (hónap)	Relatív hazárd <sup>a</sup> (HR)	HR <sup>a</sup> 95%- os CI	P érték <sup>b</sup>
<b>A kezelés eredménytelenségig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban</b>						
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
<b>A kezelés eredménytelenségig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban</b>						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

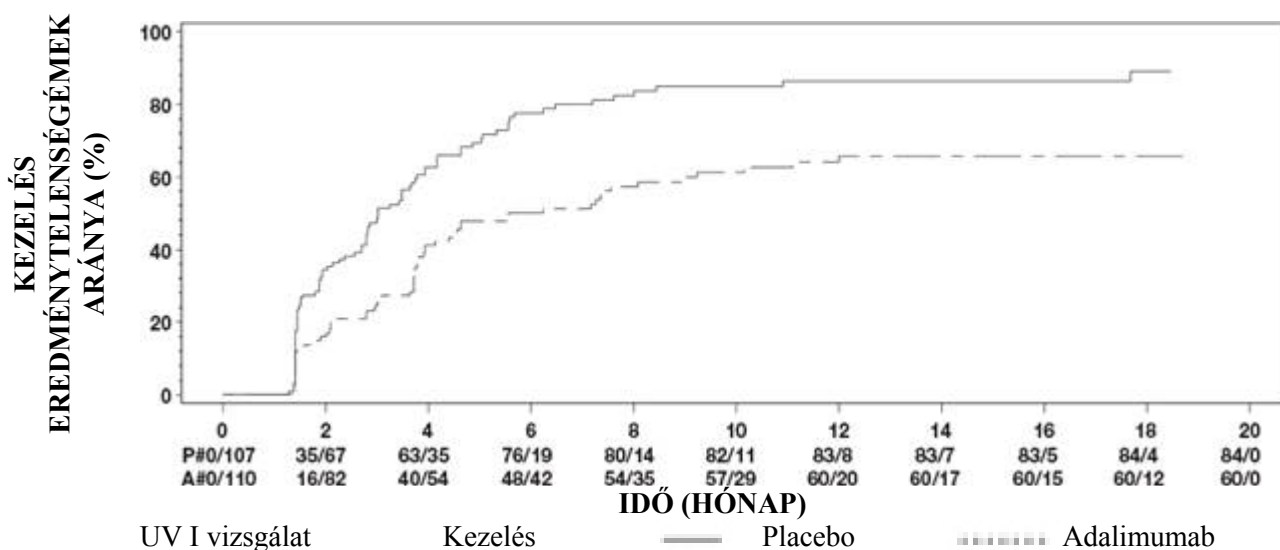
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzorálták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

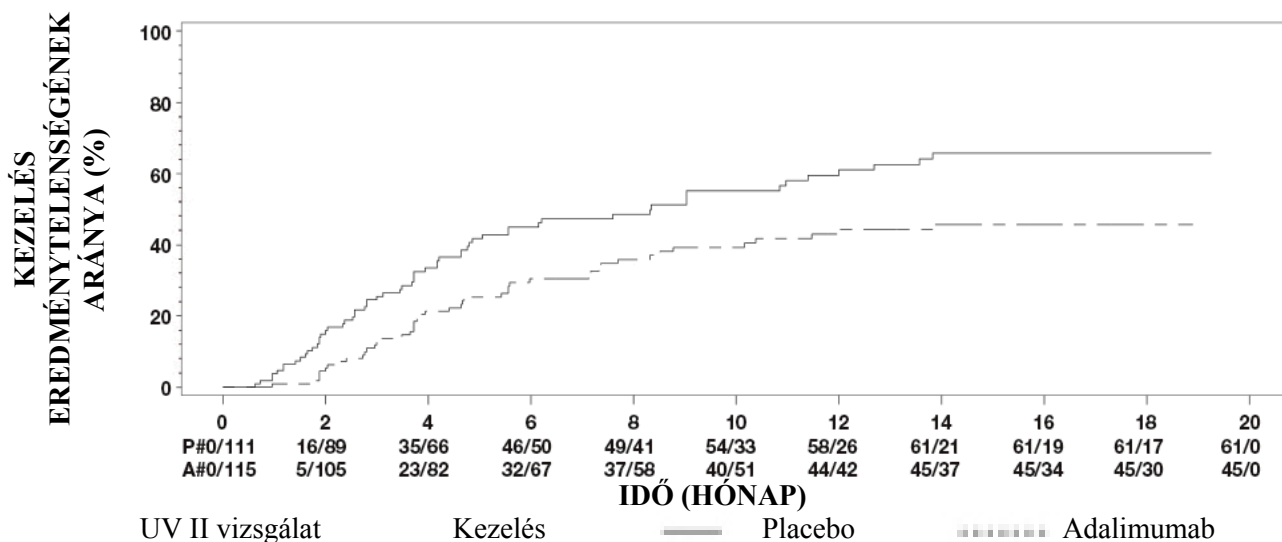
<sup>a</sup> az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke (arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve).

<sup>b</sup> Lograng-próbából meghatározott 2-oldalas P-érték.

<sup>c</sup> NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

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





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

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

Az UV I és UV II vizsgálat nem 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 sejtszint  $\leq 0,5+$ , üvegtesti homály mértéke  $\leq 0,5+$ ), napi folyamatos  $\leq 7,5$  mg szteroid dózis mellett, és 178 beteg (66,2%) szteroidkezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten.

A 78. hetet követően az adatok általában konzisztensek voltak ezekkel az eredményekkel, de a bevont betegek száma ez után az idő után csökkent. Összességében a vizsgálatot abbahagyó betegek 18%-a mellékhatások, 8%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

### Életminőség

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

### Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződhetnek az adalimumab-kezelés alatt. 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:

### *Serdülőkori hidradenitis suppurativa*

Az adalimumabbal nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy betegség lefolyása, a kóréletten és a hatóanyag 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 vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó adalimumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózissal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6-17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekekénél, mely 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 az aktuális testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (18. táblázat).

#### **18. táblázat: Fenntartó kezelési séma**

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

### *Hatásossági eredmények*

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, mely 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 19. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 20. táblázat tartalmazza.

#### **19. táblázat: Gyermekekori CD vizsgálat PCDAI klinikai remisszió és válasz**

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

esetén.

**20. táblázat: Gyermekkori CD vizsgálat kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok elhagyása és fistula-remisszió**

	<b>Standard dózis 40/20 mg kéthetente</b>	<b>Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente</b>	<b>p-érték<sup>1</sup></b>
<b>Kortikoszteroidok elhagyása</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
<b>Immunmodulátorok elhagyása</b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
<b>Fistula-remisszió<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> p-érték a standard dózis *versus* az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

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

<sup>3</sup> 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 megfigyelték.

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

#### *Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa*

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

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

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



megelőzően további 12, PMS szerint klinikai választ mutató beteget placebóra randomizáltak, de őket nem vették be a hatásosságot megerősítő elemzésbe.

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

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

#### Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió (PMS  $\leq$  2, és nincs olyan egyedi alpontszám, ami  $>$  1) a 8. héten, és az FMS szerinti (Full Mayo Score) (meghatározva: Mayo-pontszám  $\leq$  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 21. táblázat mutatja be.

**21. táblázat: A PMS szerint klinikai remisszió 8 hét alatt**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b, c</sup> Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten N = 47</b>
Klinikai remisszió	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
<sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup> Nem tartalmazza a nyílt elrendezésű Libmyris 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  $\geq$  3 pontos és  $\geq$  30%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest) a 8. héten választ mutatóknál, a nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás alpontszám  $\leq$  1) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten remisszióban lévő betegeknél, valamint az FMS szerinti kortikoszteroidmentes remisszióban lévők arányát a 8. héten választ mutatóknál azoknak a betegeknél körében, akik kettős vak elrendezésben kéthetente legfeljebb 40 mg/hét (0,6 mg/ttkg) és hetente legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózis adalimumabot kaptak (22. táblázat).

**22. táblázat: Hatásossági eredmények az 52. héten**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Legfeljebb 40 mg hetente N = 31</b>
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinikai válasz a 8. héten PMS szerinti választ	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)

mutatóknál		
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint remisszióban lévőknel	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente <sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó betegeknel Megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre randomizáltak, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették		

A további feltáró hatásossági végpontok között szerepelt a klinikai válasz a gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa aktivitási indexe (PUCAI) (a PUCAI  $\geq$  20 pontos csökkenése a kiindulási értékhez viszonyítva) és a klinikai remisszió a PUCAI periódusonként (PUCAI < 10 pontos csökkenéseként definiálva) a 8. és az 52. héten (23. táblázat).

### 23. táblázat: Feltáró végpontok eredményei PUCAI szerint

	8. hét	
	Adalimumab <sup>a</sup> Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N = 30	Adalimumab <sup>b,c</sup> Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten N = 47
Klinikai remisszió PUCAI szerint	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinikai remisszió PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Adalimumab <sup>d</sup> Legfeljebb 40 mg kéthetente N = 31	Adalimumab <sup>e</sup> 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%)
<sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup> 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 <sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente <sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente 1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten 2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem		

teljesítették a végpontokat

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

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

#### Életminőség

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

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

#### Gyermekkori uveitis

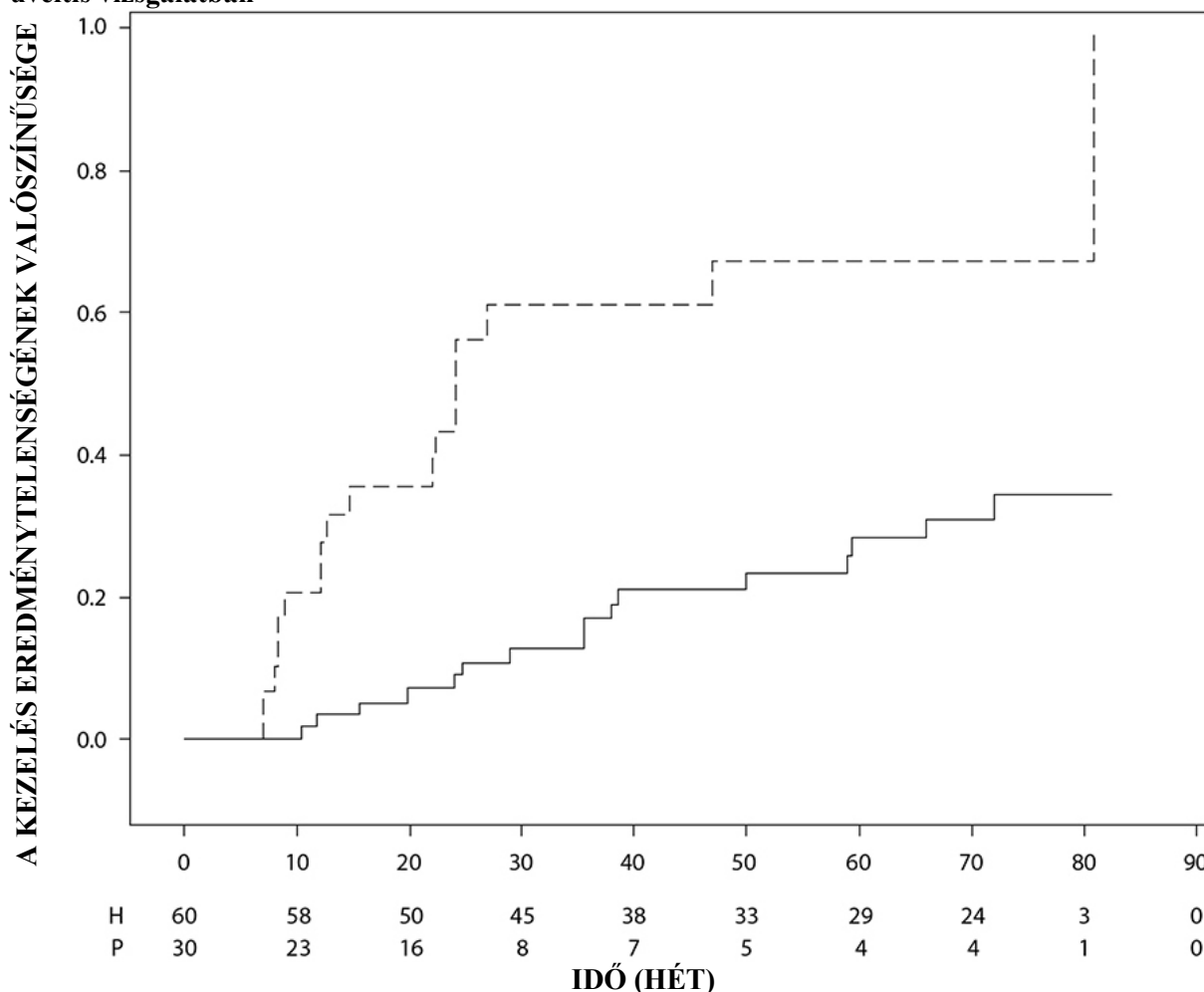
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 - < 18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, 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 házard 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**



Kezelés: ----- Placebo      \_\_\_\_\_ Adalimumab  
 Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma); H = Adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás és eloszlás

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, a referencia készítménnyel végzett három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/ttkg-tól 10 mg/ttkg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumban koncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/ttkg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat ( $V_{ss}$ ) 5-6 liter között változott, és az átlagos terminális felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálatára alapján, a szérumban 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 mikrogramm/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 mikrogramm/ml volt. Az adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális szérumszintje csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

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

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

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

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

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

Közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban Standard 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 szérumszintje adalimumab-koncentráció  $15,7 \pm 6,6$  mikrogramm/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél (80/40 mg) ez az érték  $10,6 \pm 6,1$  mikrogramm/ml volt.

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

A colitis ulcerosában szenvedő betegeknek az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 12 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. Megközelítőleg 8 mikrogramm/ml minimális egyensúlyi szérumszintet mértek olyan colitis ulcerosában szenvedő betegeknek, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

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

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

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 telítő dózis 6 évnél fiatalabb gyermekeknek 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 betegeknek, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppuratívában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

#### Dózis-hatás összefüggés gyermekeknek és serdülőknél

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

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

#### Elimináció

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

#### Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknek.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

Majmokkal folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális-magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/ttkg illetve 100 mg/ttkg dózisu adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard termékenység vagy postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitestmodell hiányában, mivel az adalimumab a rágsáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágsálókbán neutralizáló antitestek képződnek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

nátrium-klorid,  
szacharóz,  
poliszorbát 80,  
injekcióhoz való víz,  
sósav (pH beállításához)  
nátrium-hidroxid (pH beállításához).

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

Önmagában az előretöltött fecskendő legfeljebb 25 °C-on, maximum 30 napig tárolható. Az előretöltött fecskendőt ártalmatlanítani kell, amennyiben a 30 napos időtartam alatt nem használták fel.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

0,8 ml oldatos injekció előretöltött, I-es típusú üveg fecskendőben fix 29G-s tűvel, bővített ujjperemekkel és tűvezetővel és dugattyúdugóval (bróm-butil gumi).

Kiszerelés: 1 előretöltött fecskendő 1 alkoholos törlővel PVC/PE buboréksomagolásba csomagolva.

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

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Németország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)**

EU/1/21/1590/007

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

Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021 november 12.

**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) GYÁRTÓ(I)  
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) GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
Izland

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Németország

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
Izland

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Németország

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

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

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

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A (felnőtteknek és gyermekeknek szóló) betegemlékeztető kártyák a következő kulcsfontosságú elemeket tartalmazzák:

- fertőzések, ideértve a tuberculosist
- daganatos betegség
- idegrendszeri problémák
- védőoltások

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐHÖZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
adalimumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db előretöltött fecskendő  
1 db alkoholos törlőkendő  
2 db előretöltött fecskendő  
2 db alkoholos törlőkendő  
6 db előretöltött fecskendő  
6 db alkoholos törlőkendő

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

Bőr alá történő beadásra.  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

#### 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!

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

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

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Németország

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

EU/1/21/1590/001  
EU/1/21/1590/002  
EU/1/21/1590/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

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

Libmyris 40 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS SZÖVEGE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
adalimumab

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

STADA Arzneimittel AG

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

40 mg/0,4 ml



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

**FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Libmyris 40 mg injekció  
adalimumab  
sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGREVONATKOZTATVA**

40 mg/0,4 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ AZ ELŐRETÖLTÖTT TOLLHOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött tollban  
adalimumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,4 ml-es előretöltött tollban

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db előretöltött toll  
1 db alkoholos törlőkendő  
2 db előretöltött toll  
2 db alkoholos törlőkendő  
6 db előretöltött toll  
6 db alkoholos törlőkendő

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

Bőr alá történő beadásra.  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

#### 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!

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött toll 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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Németország

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

EU/1/21/1590/004

EU/1/21/1590/005

EU/1/21/1590/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

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

Libmyris 40 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS SZÖVEGE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött tollban  
adalimumab

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

STADA Arzneimittel AG

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

40 mg/0,4 ml

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

**TOLL CÍMKE**

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

Libmyris 40 mg injekció  
adalimumab  
sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

40 mg/0,4 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Libmyris 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
adalimumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött fecskendőben.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db előretöltött fecskendő

1 db alkoholos törlőkendő

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

Bőr alá történő beadásra

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

#### 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!

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

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

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Németország

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

EU/1/21/1590/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

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

Libmyris 80 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS SZÖVEGE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Libmyris 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
adalimumab

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

STADA Arzneimittel AG

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

80 mg/0,8 ml



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

**FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Libmyris 80 mg injekció  
adalimumab  
sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGREVONATKOZTATVA**

80 mg/0,8 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást

**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.
- Orvosától egy **beteglékeztető kártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Libmyris alkalmazása előtt és a Libmyris-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **beteglékeztető kártyát a kezelése során és négy hónapig az utolsó Libmyris injekcióját követően.**
- 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 a Libmyris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Libmyris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Libmyris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Libmyris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

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

A Libmyris hatóanyaga az adalimumab.

A Libmyris az alábbi gyulladásoos betegségek kezelésére alkalmazható:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz)
- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz)
- Az inak tapadási helyének gyulladásoos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitiszrel társult artritisz)
- A csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika)
- Spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)
- Pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (artritisz pszoriatika)
- Pikkelysömör (pszoriázis)
- Gennyves verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva)
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzőes eredetű, kifeléyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza), és
- Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveítisz)

A Libmyris hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérik, amelyek speciális célponthoz kötődnek.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrozis faktor (TNF $\alpha$ ) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF $\alpha$ -hoz való kötődéssel a Libmyris csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

### Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Libmyris alkalmazható a felnőttkori közepesen súlyos - súlyos reumatoid artritisz kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket, például metotrexátot kaphat. Ha a kezelésre nem reagál megfelelő módon, akkor Libmyris-t fog kapni.

A Libmyris-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is.

A Libmyris képes lassítani a betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Libmyris-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

### Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége.

A Libmyris 2 éves kortól alkalmazható a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz) kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket például metotrexátot kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Libmyris-t fog kapni.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Libmyris-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

### Entezitisszel társult artritisz

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

A Libmyris 6 éves kortól alkalmazható az entezitisszel társult artritisz kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket például metotrexátot kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Libmyris-t fog kapni.

### Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

A Libmyris alkalmazható felnőttkori súlyos spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) kezelésére. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Libmyris-t fog kapni.

### Artritisz pszoriatika

Az artritisz pszoriátika az ízületek olyan gyulladással járó betegsége, amely általában pikkelysömörrel társul.

A Libmyris alkalmazható a felnőttkori artritisz pszoriátika kezelésére. A Libmyris képes lassítani az ízületekben a betegség által okozott károsodást, valamint segíti a szabadabb mozgást. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Libmyris-t fog kapni.

### Pikkelysömör (plakkos pszoriázis)

A plakkos pszoriázis egy 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 Libmyris alkalmazható

- a közepesen súlyos - súlyos idült felnőttkori pszoriázis kezelésére és
- súlyos, idült plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-betöltött 18 év közötti gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

### Hidradenitisz szuppuratíva

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy krónikus és gyakran fájdalmas, gyulladással járó bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti góccok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, például a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Libmyris alkalmazható

- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő 12-betöltött 18 éves serdülők kezelésére.

A Libmyris csökkenti a betegség okozta csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha Ön nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre, Libmyris-t fog kapni.

### Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladással járó kórfolyamata.

A Libmyris alkalmazható

- közepesen súlyos - súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos - súlyos Crohn-betegségben szenvedő, 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők kezelésére.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Libmyris-t fog kapni.

### Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladással járó betegsége.

A Libmyris alkalmazható

- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és

- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Libmyris-t fog kapni.

#### Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

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

A Libmyris 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. A Libmyris ezt a gyulladást csökkenti.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Libmyris-t fog kapni.

## **2. Tudnivalók a Libmyris alkalmazása előtt**

### **Ne alkalmazza a Libmyris-t:**

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Libmyris alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Allergiás reakciók

- Ha allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkiütés, ne alkalmazza a Libmyris-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

#### Fertőzések

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély) beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Libmyris-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
  - tuberkulózis,
  - vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések
  - súlyos fertőzés a vérben (szepszis)

Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Libmyris-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.
- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Libmyris-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Libmyris-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

### Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Libmyris-t!
  - Adalimumabbal kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Libmyris-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **betegemlékeztető kártya** vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
  - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
  - Ha a tuberkulózis tünetei (például nem múló köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, enyhe hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.

### Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, 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. A HBV-t hordozó embereknél az adalimumab ismét aktiválhatja a vírust.
  - Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló gyógyszereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

### Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

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

### Demielinizációval járó betegségek

- Ha demielinizációval (az idegrostok velőshüvelyét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy a Libmyris-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

### Védőoltások

- Libmyris alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.
  - Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.

- Ajánlott, hogy a gyermekek – ha lehetséges -, a Libmyris-kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást kapjanak meg.
- Ha a terhessége alatt Libmyris-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Libmyris-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Libmyris-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

### Szívelégtelenség

- Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Libmyris-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosán követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Libmyris-t.

### Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan véresejtet, melyek leküzdének a fertőzést vagy segítenék megállítani a vérzést. Kezelőorvosa dönti el, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, véraláfutása alakul ki, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

### Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy adalimumabot vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik.
  - A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki.
  - Amennyiben Libmyris-t kap, a limfóma, leukémia vagy daganat kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezelték.
  - Közölje kezelőorvosával, ha a Libmyris-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
  - Nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken.
  - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek, COPD-nek neveznek) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvos tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

### Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Libmyris 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**

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Libmyris alkalmazásának megkezdése előtt.



### **Egyéb gyógyszerek és a Libmyris**

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

Nem alkalmazhatja a Libmyris-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt:

- anakinra
- abatacept.

A Libmyris együtt alkalmazható:

- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerrel (például szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-kat).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

### **Terhesség és szoptatás**

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Libmyris-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Libmyris 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 a Libmyris alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Libmyris-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 Libmyris-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Libmyris csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Libmyris alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

### **A Libmyris nátriumot tartalmaz**

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,4 ml-enként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Libmyris-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Libmyris javasolt adagját az alábbi táblázat mutatja, alkalmazási terület szerint. Kezelőorvosa más hatáserőségű Libmyris-t is felírhat, ha Önnek más dózisa van szüksége.

<b>Reumatoid arthritisz, arthritisz pszoriatika, spondilitisz ankilopoetika, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincizületi gyulladás</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	40 mg kéthetente	<p>Reumatoid arthritiszben a Libmyris alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Libmyris önállóan alkalmazható.</p> <p>Ha Önnek reumatoid arthritisze van és a Libmyris alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg Libmyris adása mellett dönthet.</p>

<b>Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg kéthetente	Nincs

<b>Entezitisszel társult arthritisz</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
6 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs

<b>Pikkelysömör</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
4-betöltött 18 éves, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg.  Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nincs

<b>Hidradenitisz szuppuratíva</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>

Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). További két héttel később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.
12-betöltött 18 éves, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente 40 mg Libmyris-kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

<b>Crohn-betegség</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	<p>A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet két héttel később 40 mg követ.</p> <p>Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 160 mg-os kezdő adagot (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy 2-2 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet két héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon).</p> <p>Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.</p>	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot
6-betöltött 18éves, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek vagy serdülők	<p>A kezdő adag 40 mg, melyet két héttel később 20 mg követ.</p> <p>Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 80 mg-os kezdő adagot (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), melyet 2 héttel később 40 mg követ.</p> <p>Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg.</p>	Kezelőorvosa heti 20 mg-ra emelheti az adagolás gyakoriságát.

\*A Libmyris kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben, 40 mg-os előretöltött injekciós tollban és 80 mg-os előretöltött fecskendőben kapható. Nem lehetséges tehát a Libmyris adása olyan betegeknek, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük.

<b>Kolitisz ulceróza</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egyetlen napon), melyet két héttel később 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.	Az adalimumab alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	Az adalimumab alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

<b>Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), melyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	A Libmyris alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Libmyris önmagában is alkalmazható.
2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Libmyris-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

**Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja**  
A Libmyris-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

**A Libmyris injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. Használati útmutató” című pontban található.**

**Ha az előírtnál több Libmyris-t alkalmazott**

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Libmyris-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és mondja el nekik, hogy több Libmyris-t alkalmazott. Mindig tartsa magánál a gyógyszer külső dobozát, abban az esetben is, ha üres.

**Ha elfelejtette alkalmazni a Libmyris-t**

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Libmyris adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

**Ha idő előtt abbahagyja a Libmyris alkalmazását**

A döntést, hogy abbahagyja a Libmyris alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a Libmyris alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Libmyris injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

**Közölje azonnal orvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:**

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- testmozgáskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

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

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeletkor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsiBADÁS
- kettőslátás
- kar- vagy lábgyengeség
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul
- vérképzőszervi betegségre 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 fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is)
- fejfájás
- hasi fájdalom

- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- mozgásszervi eredetű fájdalom

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is)
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást)
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is)
- fülfertőzések
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is)
- a nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzések
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések
- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is)
- kiszáradás
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is)
- szorongás
- álmatlanság
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfejést is)
- látászavar
- szemgyulladás
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- vertigo (forgás vagy szédülés érzés)
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- 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 bőrkiütés
- véraláfutás
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma)
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése
- fokozott verejtékezés
- hajhullás
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása
- izomgörcsök
- véres vizelet
- veseproblémák
- mellkasi fájdalom
- vizenyő (duzzanat)
- 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)

- 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
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanoma
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- vaszkulitisz (érgyulladás)
- remegés
- neuropátia (idegbántalom)
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham
- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem)
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz
- nyelészavar
- arcvizenyő (az arc feldagadása)
- epehólyag-gyulladás, epekövesség
- zsírmáj
- éjszakai izzadás
- hegeképződés
- az izomszövet kóros szétesése
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőrt, a szív, a tüdőt, az ízületeket és más szervrendszerek gyulladását)
- az alvás megszakadása
- merevedési zavar
- gyulladások

#### **Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti)
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció
- szklerózis multiplex
- ideggyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)
- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés)
- bélperforáció (a 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)
- arcvizenyő (az arc duzzanata,) amit allergiás reakció kísér
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés)
- lupusz-szerű szindróma
- angioödéma (helyi bőrduzzanat)
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vörösés-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 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 Önnek 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 a Libmyris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buborécsomagoláson /dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

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

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában a Libmyris előretöltött fecskendő 20-25°C-on, maximum 30 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőszekrényből kivette, hogy 20-25 °C között tartsa, úgy a fecskendőt **30 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a folyadék zavaros, elszíneződött vagy abban pelyhek vagy részecskék találhatók.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Libmyris?

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav (pH beállításához), nátrium-hidroxid (pH beállításához).

### Milyen a Libmyris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, tüvezetővel 40 mg adalimumabot tartalmazó 0,4 ml oldatban feloldva, steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Libmyris előretöltött fecskendő üvegből készült és adalimumab oldatot tartalmaz.

Csomagolási egységek: 1, 2 vagy 6 előretöltött fecskendő buborécsomagolásban, 1, 2 vagy 6 alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Libmyris előretöltött injekciós fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban is kapható.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Németország

### Gyártók

Ivers-Lee CSM

Marie-Curie-Str.8

79539 Lörrach,  
Németország

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
Izland

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κόπος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**United Kingdom (Northern Ireland)**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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

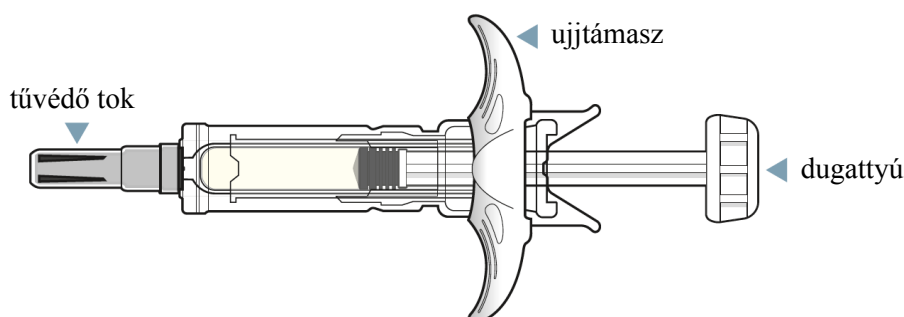
## 7. Használati útmutató

### HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

**Libmyris (adalimumab) előretöltött fecskendő**  
**40 mg/0,4 ml oldatos injekció, bőr alá történő beadásra**

A Libmyris előretöltött fecskendő alkalmazása előtt olvassa el figyelmesen az alábbi útmutatót:

#### Libmyris előretöltött fecskendő



**Fontos információk, amelyeket a Libmyris egyszer használatos előretöltött fecskendő befecskendezése előtt ismernie kell**

#### Fontos információk:

- Kizárólag bőr alá történő beadásra
- **Ne** használja a fecskendőt, és hívja a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, ha:
  - A folyadék zavaros, elszíneződött, vagy pelyhes csapadékot vagy lebegő részecskéket tartalmaz
  - A lejárató idő elmúlt
  - A folyadék megfagyott (még akkor se, ha kiolvasztották) vagy közvetlen napfénynek volt kitéve
  - Az előretöltött fecskendő leesett vagy eltörött
- A tűvédő tokot ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Libmyris gyermekektől elzárva tartandó!
- A Libmyris egyszer használatos előretöltött fecskendő tárolására vonatkozóan lásd a betegtájékoztató 5. pontját.

#### Az injekció beadása előtt:

Egészségügyi szolgáltatójának meg kell mutatnia Önnek a Libmyris előretöltött egyszer használatos fecskendő használatának módját, mielőtt az első alkalommal használná azt.

#### **A jelenlegi adalimumab fecskendő használata:**

Még abban az esetben is, ha korábban már használt más, forgalomban lévő adalimumab fecskendőt, kérjük, olvassa el teljesen ezt az útmutatót, hogy megértse az eszköz megfelelő használatát, mielőtt megpróbálja beadni az első injekciót.

#### **Kérdései vannak a Libmyris előretöltött fecskendő használatával kapcsolatban?**

Ha bármilyen kérdése van, kérdezze meg az egészségügyi szolgáltatóját.

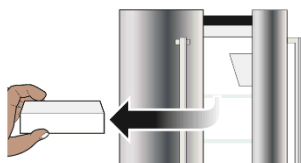
## Az injekció Libmyris előretöltött fecskendővel történő beadásának előkészítése

**1. lépés: Vegye ki a fecskendőt a hűtőszekrényből, és hagyja 20 °C - 25 °C hőmérsékleten melegedni 15-30 percig**

1.1 Vegye ki a Libmyris-t a hűtőszekrényből (lásd A. ábra).

1.2 A beadás előtt 15 - 30 percig hagyja a Libmyris-t 20 °C - 25 °C hőmérsékleten (lásd B. ábra).

- **Ne távolítsa el** a szürke tűvédő tokot, amíg a Libmyris hőmérséklete el nem éri a 20 °C - 25 °C-ot
- **Ne melegítse** a Libmyris-t semmilyen más módon. Például **ne melegítse** mikrohullámú sütőben vagy forró vízben.
- **Ne használja** az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék megfagyott (még akkor se, ha kiolvadt)



A. ábra



B. ábra

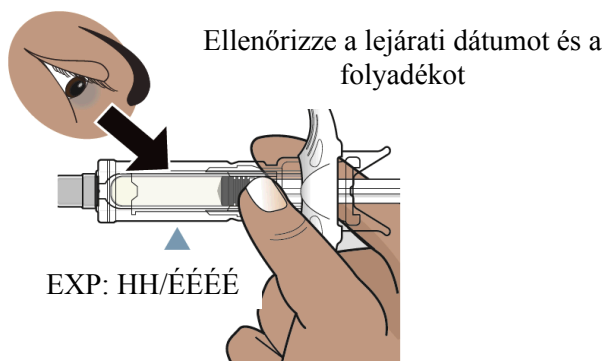
**2. lépés: Ellenőrizze a lejárati dátumát és a folyadékot**

2.1 Ellenőrizze a lejárati dátumát az előretöltött fecskendő címkéjén (lásd C. ábra).

- **Ne használja** az előretöltött fecskendőt, ha a lejárati idő (EXP) elmúlt.

2.2 Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött fecskendőben, megbizonyosodva, hogy az tiszta és színtelen (C. ábra).

- **Ne használja** a fecskendőt, és hívja egészségügyi szolgáltatóját vagy gyógyszerészét, ha: a folyadék zavaros, elszíneződött, vagy abban pelyhek vagy részecskék találhatók.

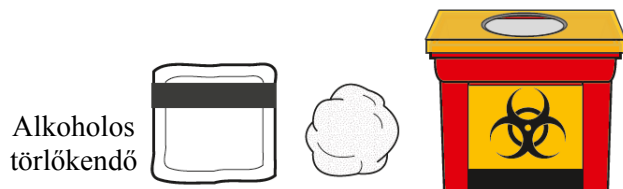


C. ábra

**3. lépés: Gyűjtse össze a kellékeket és mosson kezet**

3.1 Helyezze a következőket egy tiszta, sima felületre (lásd D. ábra):

- 1 egyszer használatos előretöltött fecskendő és alkoholos törlőkendő.
- 1 vattapamacsot vagy gézdarabot (nincs mellékelve).
- Szűrásbiztos gyűjtőedény (nincs mellékelve). Lásd 9. lépés.



D. ábra

3.2 Mossa meg és szárítsa meg a kezét (lásd E. ábra).



E. ábra

### **Az injekció beadása a Libmyris előretöltött fecskendővel**

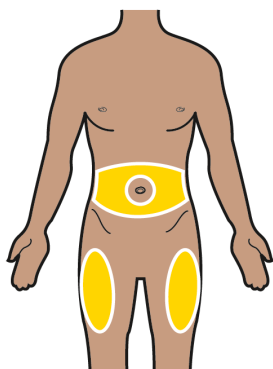
#### **4. lépés: Válassza ki és tisztítsa meg a beadási helyet**

4.1 Válasszon beadási helyet (lásd F. ábra):

- Combja elülső részén vagy
- Hasfalán legalább 5 cm távolságra a köldökétől.
- Az előző beadási helytől különböző helyre (az utolsó beadási helytől legalább 3 cm távolságra).

4.2 Körkörös mozdulattal törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törlővel (lásd G. ábra).

- Ne ruhán keresztül adja be az injekciót.
- Ne adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr sebes, véraláfutásos, bepirosodott, kemény, heges, a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) területén, illetve a pikkelysömörös területeken.



F. ábra



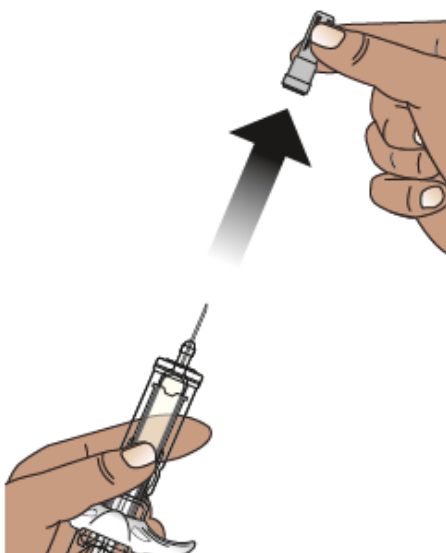
G. ábra

### 5. lépés: Húzza le a tűvédő tokot

5.1 Tartsa az előretöltött fecskendőket az egyik kezében (lásd H. ábra).

5.2 Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével (lásd H. ábra).

- Dobja ki a tokot.
- Ne rakja vissza.
- Ne érintse meg a kezével a tűt, illetve ne hagyja, hogy a tű bármihez hozzáérjen.
- Tartsa az előretöltött fecskendőt a tűvel felfelé. Az előretöltött fecskendőben levegőt láthat. Lassan nyomja be a dugattyút, hogy a levegőt kijöjjön a tűből.
- Normális, ha lát néhány csepp folyadékot kijönni a tűből.



H. ábra

### 6. lépés: Ragadja meg a fecskendőt és szorítsa össze a bőrt

6.1 Tartsa egy kézzel az előretöltött fecskendőt a közepénél, a hüvelyk- és mutatóujja között, mintha egy ceruzát fogna (lásd I. ábra). Soha ne húzza vissza a dugattyút.

6.2 A beadás helyén (hasán vagy combján) gyengéden szorítsa (csípje) össze a bőrét egy kiemelkedő redőbe a másik kezével (lásd J. ábra). Tartsa a bőrt mozdulatlanul.



I. ábra



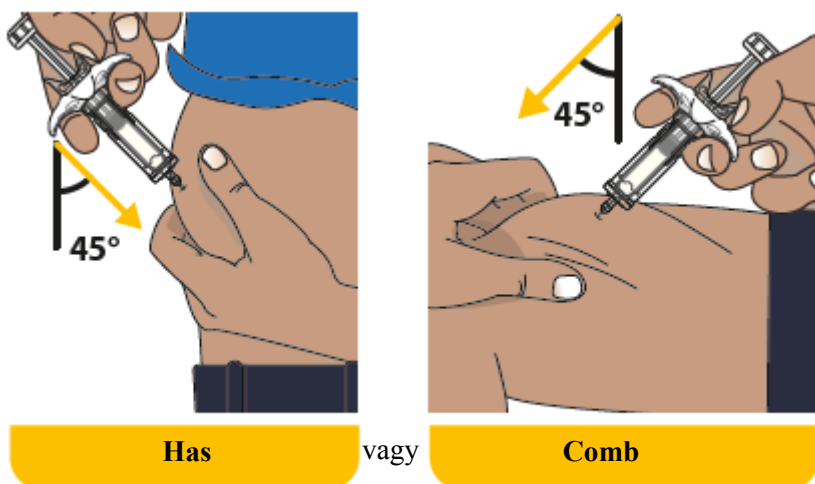
J. ábra

## 7. lépés: Adja be a gyógyszert

7.1 Szúrja be a tűt a megemelt bőrrészbe körülbelül 45 fokos szögben, egy gyors, rövid mozdulattal (lásd K. ábra).

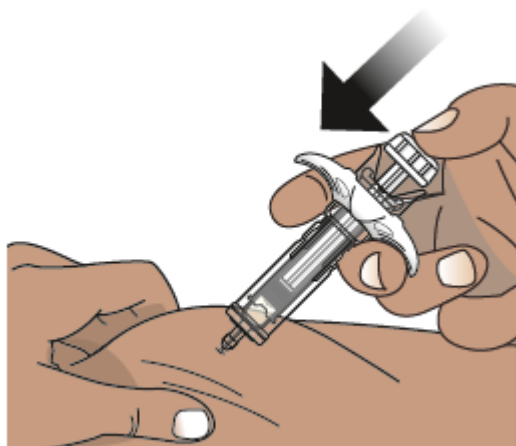
- Miután beszúrta a tűt, engedje el a bőrt, amit összeszorított.

7.2 Lassan nyomja be a dugattyút, egészen addig, amíg a folyadékot befecskendezte és az előretöltött fecskendő kiürült (lásd L. ábra).



K. ábra





L. ábra

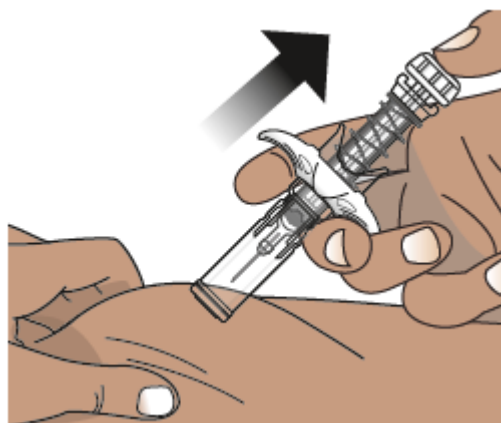
### 8. lépés: Hagyja, hogy az előretöltött fecskendő visszahúzza a tűt a bőrből

8.1 Lassan vegye le ujját a dugattyúról. A dugattyú az ujjával együtt felfelé mozog, és visszahúzza a tűt a beadás helyéről a tűvédőbe (lásd M. ábra).

- A tű nem húzódik vissza, amíg az összes folyadék nincs befecskendezve. Konzultáljon kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a nővérrel, ha úgy gondolja, nem adta be a teljes dózist.
- Normális, hogy a dugattyúrúd körül egy rugót látszódjon, miután a tű visszahúzódott.

8.2 Az injekció beadása után helyezzen egy vattapamacsot vagy gézdarabot a beadás helyére.

- Ne dörzsölje.
- Enyhe vérzés az injekció beadásának helyén normális.



M. ábra

### A Libmyris előretöltött fecskendő ártalmatlanítása

#### 9. lépés: Dobja a használt fecskendőt szűrőbiztos gyűjtőedénybe

9.1 Tegye a használt tűket, fecskendőket és szűrős tárgyakat közvetlenül használat után szűrőbiztos gyűjtőedénybe (lásd N. ábra).

- Ne dobja (ne ártalmatlanítsa) a háztartási hulladékba a meglazult tűket és fecskendőket.

9.2 A tűvédő tokot, az alkoholos törlőt, a vattapamacsot vagy gézdarabot, a buborékcsomagolást és a csomagolást ki lehet dobni a háztartási hulladékba.



N. ábra

### További ártalmatlanítási információk

- Ha nincs szűrásbiztos gyűjtőedénye, olyan háztartási kukát használhat, amely:
  - nagy teherbírású műanyagból készült,
  - szorosan záródó, szűrásbiztos fedővel zárható, amelyből a szűrós tárgyak nem állhatnak ki,
  - a használat során függőleges és stabil,
  - szivárgásálló és
  - megfelelő címkefelirat van rajta, ami figyelmeztet a gyűjtőedény belsejében lévő veszélyes hulladéokra.

Amikor szűrásbiztos gyűjtőedénye majdnem megtelt, a szűrásbiztos gyűjtőedény megfelelő módon történő ártalmatlanításához a helyi előírásokat kell követnie.

**Ne** dobja a használt szűrásbiztos gyűjtőedényt a háztartási hulladékba. **Ne** hasznosítsa újra a használt szűrásbiztos gyűjtőedényt.

Kérdéseivel forduljon az egészségügyi szolgáltatójához segítségért.

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Libmyris 40 mg oldatos injekció előretöltött tollban adalimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást

**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.
- Orvosától egy **beteglékeztető kártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Libmyris alkalmazása előtt és a Libmyris-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **beteglékeztető kártyát a kezelése során és négy hónapig az utolsó Libmyris injekcióját követően.**
- 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 a Libmyris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Libmyris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Libmyris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Libmyris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

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

A Libmyris hatóanyaga az adalimumab.

A Libmyris az alábbi gyulladáscsökkentő betegségek kezelésére alkalmazható:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis)
- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis)
- Az inak tapadási helyének gyulladáscsökkentő elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritis)
- A csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika)
- Spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis)
- Pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritis pszoriatika)
- Pikkelysömör (pszoriázis)
- Gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva)
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzőes eredetű, kifelélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza), és
- Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Libmyris hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrozis faktor (TNF $\alpha$ ) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF $\alpha$ -hoz való kötődéssel a Libmyris csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

### Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Libmyris alkalmazható a felnőttkori közepesen súlyos - súlyos reumatoid artritisz kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket, például metotrexátot kaphat. Ha a kezelésre nem reagál megfelelő módon, akkor Libmyris-t fog kapni.

A Libmyris-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is.

A Libmyris képes lassítani a betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Libmyris-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

### Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége.

A Libmyris 2 éves kortól alkalmazható a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz) kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket például metotrexátot kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Libmyris-t fog kapni.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Libmyris-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

### Entezitisszel társult artritisz

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

A Libmyris 6 éves kortól alkalmazható az entezitisszel társult artritisz kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket például metotrexátot kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Libmyris-t fog kapni.

### Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) a gerincoszlop gyulladással járó betegsége.

A Libmyris alkalmazható felnőttkori súlyos spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) kezelésére. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Libmyris-t fog kapni.

### Artritisz pszoriatika

Az artritisz pszoriátika az ízületek olyan gyulladós betegsége, amely általában pikkelysömörrel társul.

A Libmyris alkalmazható a felnőttkori artritisz pszoriátika kezelésére. A Libmyris képes lassítani az ízületekben a betegség által okozott károsodást, valamint segíti a szabadabb mozgást. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Libmyris-t fog kapni.

### Pikkelysömör (plakkos pszoriázis)

A plakkos pszoriázis egy 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 Libmyris alkalmazható

- a közepesen súlyos - súlyos idült felnőttkori pszoriázis kezelésére és
- súlyos, idült plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-betöltött 18 éves gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

### Hidradenitisz szuppuratíva

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy krónikus és gyakran fájdalmas, gyulladós bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti góccok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, például a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Libmyris alkalmazható

- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő 12-betöltött 18 éves serdülők kezelésére.

A Libmyris csökkenti a betegség okozta csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha Ön nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre, Libmyris-t fog kapni.

### Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladós kórfolyamata.

A Libmyris alkalmazható

- közepesen súlyos - súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos - súlyos Crohn-betegségben szenvedő, 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők kezelésére.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Libmyris-t fog kapni.

## Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladáisos betegsége.

A Libmyris alkalmazható

- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és
- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Libmyris-t fog kapni.

## Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

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

A Libmyris 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. A Libmyris ezt a gyulladást csökkenti.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Libmyris-t fog kapni.

## **2. Tudnivalók a Libmyris alkalmazása előtt**

### **Ne alkalmazza a Libmyris-t:**

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Libmyris alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Allergiás reakciók

- Ha allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkiütés, ne alkalmazza a Libmyris-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

### Fertőzések

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély) beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.

- Libmyris-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
  - tuberkulózis,
  - vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések
  - súlyos fertőzés a vérben (szepszis)
 Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Libmyris-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.
- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Libmyris-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Libmyris-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

### Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Libmyris-t!
  - Adalimumabbal kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Libmyris-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi körelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **Betegemlékeztető kártya** vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
  - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
  - Ha a tuberkulózis tünetei (például nem múló köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, enyhe hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.

### Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, 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. A HBV-t hordozó embereknél az adalimumab ismét aktiválhatja a vírust.
  - Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló gyógyszereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

### Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

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

### Demielinizációval járó betegségek

- Ha demielinizációval (az idegrostok velőshüvellyét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy a Libmyris-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.

## Védőoltások

- Libmyris alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.
  - Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.
  - Ajánlott, hogy a gyermekek – ha lehetséges –, a Libmyris-kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást kapjanak meg.
  - Ha a terhessége alatt Libmyris-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Libmyris-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Libmyris-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

## Szívelégtelenség

- Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Libmyris-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Libmyris-t.

## Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdénék a fertőzést vagy segítenék megállítani a vérzést. Kezelőorvosa dönti el, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, véraláfutása alakul ki, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

## Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy adalimumabot vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél 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 Libmyris-t kap, a limfóma, leukémia vagy daganat kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezelték.
  - Közölje kezelőorvosával, ha a Libmyris-val egyidejűleg azatioprinnel vagy 6-merkaptopurint szed.
  - Nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken.
  - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek, COPD-nek neveznek) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvos tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

## Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Libmyris 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**

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Libmyris alkalmazásának megkezdése előtt.



### **Egyéb gyógyszerek és a Libmyris**

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

Nem alkalmazhatja a Libmyris-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt:

- anakinra
- abatacept.

A Libmyris együtt alkalmazható:

- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerrel (például szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-kat).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

### **Terhesség és szoptatás**

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Libmyris-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Libmyris 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.
- Szoptatás alatt a Libmyris alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Libmyris-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 Libmyris-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Libmyris csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Libmyris alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Libmyris-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Libmyris javasolt adagját az alábbi táblázat mutatja, alkalmazási terület szerint. Kezelőorvosa más hatáserősségű Libmyris-t is felírhat, ha Önnek más dózusra van szüksége.

<b>Reumatoid artritisz, artritisz pszoriatika, spondilitisz ankilopoetika, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincizületi gyulladás</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	40 mg kéthetente	<p>Reumatoid artritiszben a Libmyris alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Libmyris önállóan alkalmazható.</p> <p>Ha Önnek reumatoid artritisze van és a Libmyris alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg Libmyris adása mellett dönthet.</p>

<b>Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg kéthetente	Nincs

<b>Entezitisszel társult artritisz</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
6 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs

<b>Pikkelysömör</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
4-betöltött 18 éves, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg.  Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nincs

<b>Hidradenitisz szuppuratíva</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>

Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). További két héttel később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.
12 és betöltött 18. életév közötti életkorú, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente 40 mg Libmyris-kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

<b>Crohn-betegség</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet két héttel később 40 mg követ.  Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 160 mg-os kezdő adagot (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy 2-2 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet két héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon).  Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot
6-betöltött 18 év közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek vagy serdülők	A kezdő adag 40 mg, melyet két héttel később 20 mg követ.  Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 80 mg-os kezdő adagot (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), melyet 2 héttel később 40 mg követ.  Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg.*	Kezelőorvosa heti 20 mg-ra emelheti az adagolás gyakoriságát.*

\*A Libmyris kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben, 40 mg-os előretöltött injekciós tollban és 80 mg-os előretöltött fecskendőben kapható. Nem lehetséges tehát a Libmyris adása olyan betegeknek, akiknek a teljes 40 mg-os dózisonál kevesebbre van szükségük.

<b>Kolitisz ulceróza</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egyetlen napon), melyet két héttel később 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.	Az adalimumab alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	Az adalimumab alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

<b>Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), melyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	A Libmyris alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Libmyris önmagában is alkalmazható.
2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Libmyris-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

## **Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja**

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

**A Libmyris injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. Használati útmutató” című pontban található.**

### **Ha az előírtnál több Libmyris-t alkalmazott**

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Libmyris-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és mondja el nekik, hogy több Libmyris-t alkalmazott. Mindig tartsa magánál a gyógyszer külső dobozát, abban az esetben is, ha üres.

### **Ha elfelejtette alkalmazni a Libmyris-t**

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Libmyris adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Libmyris alkalmazását**

A döntést, hogy abbahagyja a Libmyris alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a Libmyris alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Libmyris injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

### **Közölje azonnal orvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:**

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- testmozgáskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

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

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeletkor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsidbadás
- kettőslátás
- kar- vagy lábgyengeség
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul
- vérképzőszervi betegségre 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 fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is)
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- mozgásszervi eredetű fájdalom

**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 nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzések
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések
- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is)
- kiszáradás
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is)
- szorongás
- álmatlanság
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is)
- látászavar
- szemgyulladás
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- vertigo (forgás vagy szédülés érzés)
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- köhögés
- asztma
- légszomj
- tápcsatorna eredetű vérzés
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés)
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe
- szikka-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is)
- bőrviszketés
- viszkető bőrkiütés
- véraláfutás
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma)
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése
- fokozott verejtékezés
- hajhullás
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása
- izomgörcsök

- véres vizelet
- veseproblémák
- mellkasi fájdalom
- vizenyő (duzzanat)
- láz
- a vérlemezkek számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát
- csökkent gyógyulási készség

#### **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
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanoma
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- vaszkulitisz (érgyulladás)
- remegés
- neuropátia (idegbántalom)
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham
- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem)
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz
- nyelészavar
- arcvizenyő (az arc feldagadása)
- epehólyag-gyulladás, epekövesség
- zsírmáj
- éjszakai izzadás
- hegeképződés
- 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 (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)

- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés)
- bélperforáció (a 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)
- arcvizenyő (az arc duzzanata,) 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)

- hepatosplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű)
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség
- 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 vérzsírszint 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 Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Libmyris-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buborécsomagoláson/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

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

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában a Libmyris előretöltött toll 20-25°C-on, maximum 30 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőszekrényből kivette, hogy 20-25 °C között tartsa, úgy a tollat **30 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a tollat a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a folyadék zavaros, elszíneződött vagy abban pelyhek vagy részecskék találhatók.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Libmyris?**

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav (pH beállításához), nátrium-hidroxid (pH beállításához).

### **Milyen a Libmyris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Libmyris 40 mg oldatos injekció, előretöltött injekciós tollban 0,4 ml oldatos injekció előretöltött, túálapú injekciós rendszerben (autoinjektor), mely üveg fecskendőket tartalmaz fix tűvel és dugattyúdugóval (bróm-butil gumi). A toll egyszer használatos, eldobható, kézi, mechanikus injekciós eszköz.

Kiszerezések: 1, 2 vagy 6 előretöltött toll buborécsomagolásba csomagolva, 1, 2 vagy 6 alkoholos törlővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Libmyris előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban kapható.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Németország

**Gyártók**

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach,  
Németország

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
Izland

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**United Kingdom (Northern Ireland)**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

**Egyéb információforrások**

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

## 7. Használati útmutató

### HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

#### Libmyris (adalimumab) előretöltött toll

#### 40 mg/0,4 ml oldatos injekció, bőr alá történő beadásra

A Libmyris előretöltött toll alkalmazása előtt olvassa el figyelmesen az alábbi útmutatót

#### Az injekció beadása előtt

Egészségügyi szolgáltatójának meg kell mutatnia Önnek a Libmyris előretöltött egyszer használatos toll használatának módját, mielőtt az első alkalommal használná azt.

Ha korábban már használt más, forgalomban lévő adalimumab tollat, ez a toll eltérő módon működik, mint a többi toll. Kérjük, olvassa el teljesen ezt az útmutatót, hogy megértse a Hykundra előretöltött toll megfelelő használatát, mielőtt beadná az injekciót.

#### Fontos információk

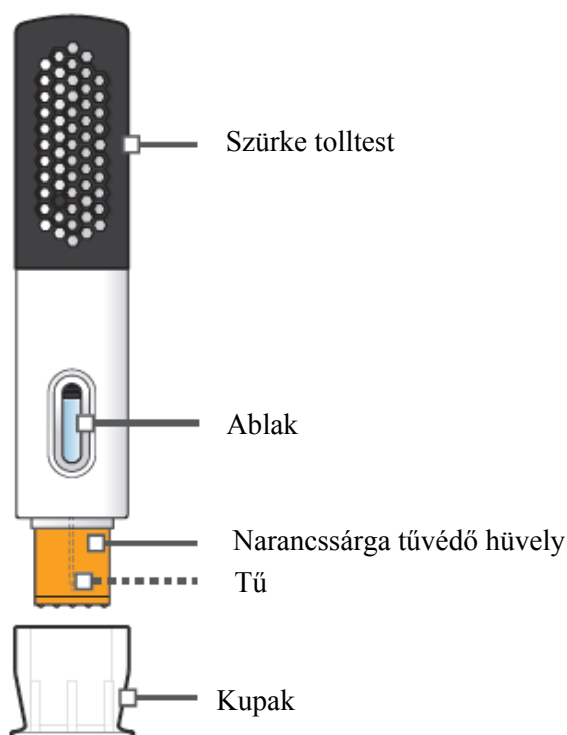
Ne használja az injekciós tollat, és hívja a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, ha

- A folyadék zavaros, elszíneződött, vagy csapadékot vagy részecskéket tartalmaz.
- A lejáratí idő elmúlt.
- Az injekciós toll közvetlen napfénynek volt kitéve.
- Az injekciós toll leesett vagy eltört.

A kupakot ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Libmyris egyszer használatos előretöltött toll a gyermekektől elzárva tartandó.

A Libmyris egyszer használatos előretöltött toll használata előtt olvassa el az útmutató minden oldalát.

#### Libmyris előretöltött toll

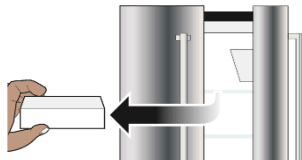


### Hogyan kell tárolni a Libmyris egyszer használatos előretöltött tollat?

A Libmyris egyszer használatos előretöltött tollat az eredeti dobozában tárolja a hűtőszekrényben 2 °C - 8 °C közötti hőmérsékleten. Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában a Libmyris előretöltött injekciós toll 20-25°C-on, maximum **30** napig tárolható. További részletekért lásd a tájékoztató 5. pontját.

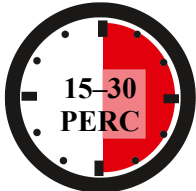
**1. lépés: Vegye ki a Libmyris előretöltött injekciós tollat a hűtőszekrényből, és hagyja 20 °C - 25 °C közötti hőmérsékleten 15 - 30 percig, mielőtt beadná az injekciót**

**1a. lépés.** Vegye ki a Libmyris előretöltött injekciós tollat a hűtőszekrényből (lásd A. ábra).



A. ábra

**1b. lépés.** Hagyja a Libmyris előretöltött injekciós tollat 20 °C - 25 °C közötti hőmérsékleten 15 - 30 percig, mielőtt beadná az injekciót (lásd B. ábra).



B. ábra

- **Ne távolítsa el** a kupakot, miközben hagyja, hogy a Libmyris előretöltött injekciós toll elérje a 20 °C - 25 °C közötti hőmérsékletet.
- **Ne melegítse** a Libmyris-t semmilyen más módon. Például **ne melegítse** mikrohullámú sütőben vagy forró vízben.
- **Ne használja** az előretöltött tollat, ha a folyadék megfagyott (még akkor se, ha kiolvadt).

**2. lépés: Ellenőrizze a lejárat dátumot, gyűjtse össze a kellékeket és mosson kezet**

**2a. lépés.** Ellenőrizze a lejárat dátumot a Libmyris előretöltött injekciós toll címkején (lásd C. ábra). **Ne használja** a Libmyris előretöltött injekciós tollat, ha a lejárat idő elmúlt.

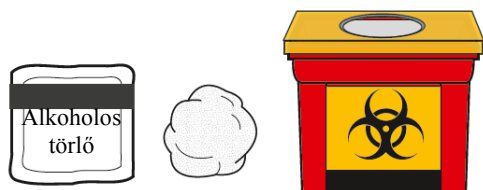


C. ábra

**2b. lépés** Helyezze a következőket egy tiszta, sima felületre (lásd D. ábra):

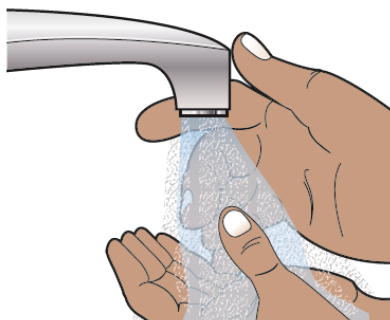
- 1 Libmyris előretöltött injekciós toll és alkoholos törlőkendő
- 1 vattapamacsot vagy gézdarabot (nincs mellékelve)

- Szűrásbiztos gyűjtőedény (nincs mellékelve). Lásd az útmutató végén a 9. lépést arra vonatkozóan, hogy hogyan dobja el (ártalmatlanítsa) a Libmyris előretöltött injekciós tollat.



D. ábra

**2c. lépés.** Mossa meg és szárítsa meg a kezét (lásd E. ábra).

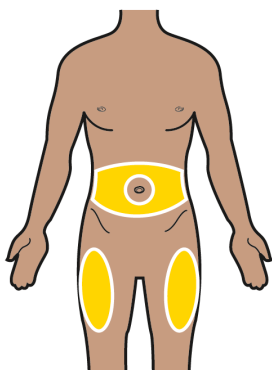


E. ábra

**3. lépés: Válassza ki és tisztítsa meg a beadási helyet**

**3a. lépés.** Válasszon beadási helyet (lásd F. ábra):

- Combja elülső részén vagy
- Hasfalán legalább 5 cm távolságra a köldökétől
- Az utolsó beadási helytől legalább 3 cm távolságra.



F. ábra

**3b. lépés** Körkörös mozdulattal törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törővel (lásd G. ábra).



G. ábra

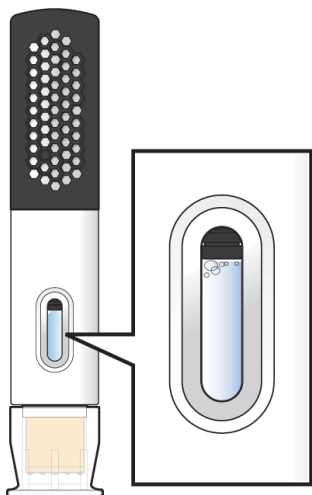
**Ne** a ruhán keresztül adja be az injekciót.

**Ne** adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr sebes, véraláfutásos, bepirosodott, kemény, heges, a bőr meggyulladását jelző világos csíkok (striák) területén, illetve a pikkelysömörös területeken.

#### 4. lépés: Ellenőrizze a gyógyszert az ablakban

**4a. lépés** Tartsa a Libmyris előretöltött injekciós tollat a szürke tolltesttel felfelé. Ellenőrizze az ablakot (lásd H. ábra).

- Normális, ha egy vagy több buborékot lát az ablakban.
- Bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék tiszta és színtelen.



H. ábra

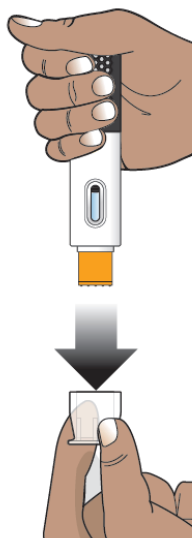
**Ne** használja az injekciós tollat, ha a folyadék zavaros vagy részecskéket tartalmaz.

**Ne** használja az injekciós tollat, ha az leesett vagy eltörött.

#### 5. lépés: Vegye le a kupakot

**5a. lépés.** Húzza le egyből a kupakot (lásd I. ábra).

Normális, ha lát néhány csepp folyadékot kijönni a tűből.



I. ábra

**5b. lépés** Dobja ki a kupakot.

Ne rakja vissza a kupakot a tollra. Ez megsértheti a tűt. A kupak eltávolítása után az injekciós toll használatra kész.

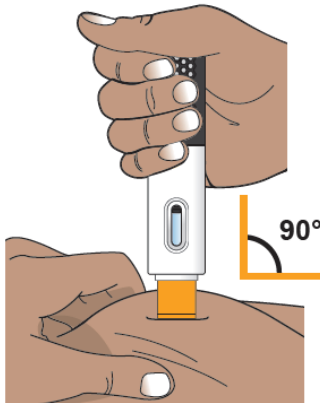
**5c. lépés.** Úgy fordítsa a Libmyris előretöltött injekciós tollat, hogy a narancssárga tűvédő hüvely a beadás helyére mutasson.

**6. lépés: Csípje össze a bőrt, és helyezze a Libmyris előretöltött injekciós tollat a beadás helye fölé**

**6a. lépés** A beadás helyén szorítsa össze a bőrt egy kiemelkedő redőbe, és tartsa mozdulatlanul a beadás végéig.

**6b. lépés.** Helyezze a narancssárga tűvédő hüvelyt merőlegesen (**90 fokos szögben**) a beadás helyére (lásd J. ábra).

Úgy tartsa az injekciós tollat, hogy lássa az ablakot.



J. ábra

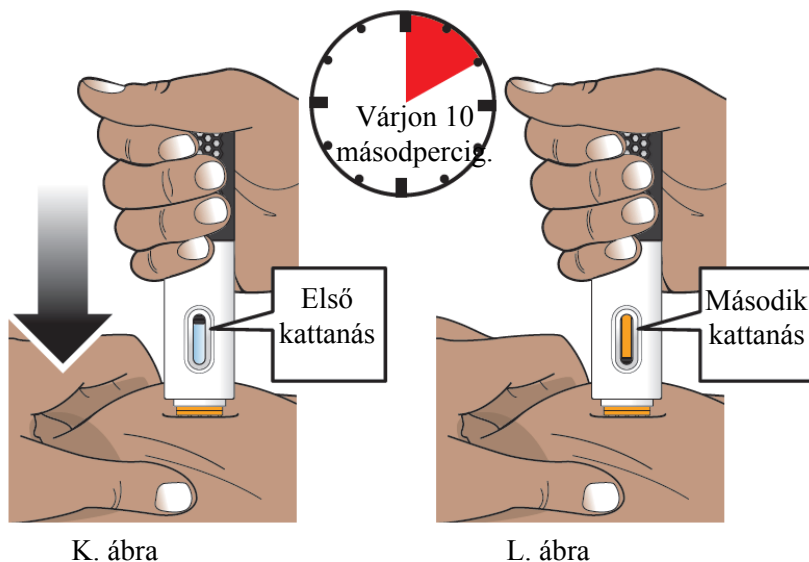
**7. lépés: Adja be az injekciót**

**7a. lépés** Nyomja le és tartsa rányomva az injekciós tollat a beadás helyére (lásd K. ábra).

- Az első hangos kattánás jelzi a beadás kezdetét (lásd K. ábra). Az első kattánástól a beadás befejezéséig 10 másodperc is eltelhet.
- Akkor fejeződik be az injekció beadása, amikor a narancssárga jelzés már nem mozog, és meghallja a második hangos kattánást (lásd L. ábra).

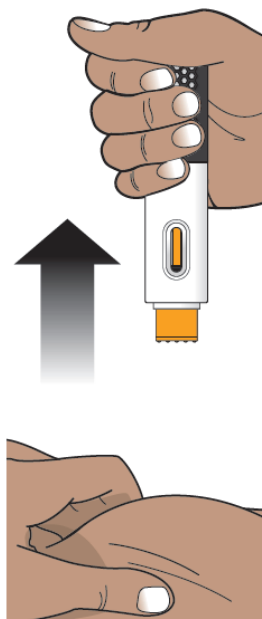
Ne emelje fel vagy csökkentse a nyomást a beadás helyén, amíg meg nem bizonyosodott a beadás befejeződéséről.





**8. lépés: Távolítsa el a Libmyris előre töltött injekciós tollat a bőrről és gondozza a bőrt**

**8a. lépés.** Amikor a beadás befejeződött, lassan emelje el a Libmyris előretöltött injekciós tollat a bőrről. A narancssárga tűvédő hüvely befedi a tű hegyét (lásd M. ábra).



M. ábra

Ha néhány cseppnél nagyobb mennyiségű folyadék van a beadás helyén, forduljon egészségügyi szolgáltatójához segítségért.

**8b. lépés** Az injekció beadása után helyezzen egy vattapamacsot vagy gézdarabot a beadás helyére

**Ne dörzsölje.**

Enyhe vérzés az injekció beadásának helyén normális.

**9. lépés: Hogyan kell ártalmatlanítani a használt Libmyris előretöltött injekciós tollat?**

**9a. lépés** Tegye a használt tűket, tollakat és szűrős tárgyakat közvetlenül használat után szűrőbiztos gyűjtőedénybe (lásd N. ábra).

**Ne dobja (ártalmatlanítsa) a háztartási hulladékba az injekciós tollat.**

**9b. lépés** A kupakokat, az alkoholos törlőt, a vattapamacsot vagy gézdarabot és a csomagolást ki lehet dobni a háztartási hulladékba.



N. ábra

Ha nincs szűrőbiztos gyűjtőedénye, olyan háztartási kukát használhat, amely:

- nagy teherbírású műanyagból készült,
- szorosan záródó, szűrőbiztos fedővel zárható, amelyből a szűrős tárgyak nem állhatnak ki,
- a használat során függőleges és stabil,
- szivárgásálló és
- megfelelő címkefelirat van rajta, ami figyelmeztet a gyűjtőedény belsejében lévő veszélyes hulladéokra.

Amikor szűrőbiztos gyűjtőedénye majdnem megtelt, a szűrőbiztos gyűjtőedény megfelelő módon történő ártalmatlanításához a helyi előírásokat kell követnie.

**Ne dobja a használt szűrőbiztos gyűjtőedényt a háztartási hulladékba.**

**Ne hasznosítsa újra a használt szűrőbiztos gyűjtőedényt.**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Libmyris 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást

**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.
- Orvosától egy **beteglékeztető kártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Libmyris alkalmazása előtt és a Libmyris-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **beteglékeztető kártyát a kezelése során és négy hónapig az utolsó Libmyris injekcióját követően.**
- 
- 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 a Libmyris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Libmyris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Libmyris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Libmyris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

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

A Libmyris hatóanyaga az adalimumab.

A Libmyris az alábbi gyulladáscsökkentő betegségek kezelésére alkalmazható:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis)
- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis)
- Az inak tapadási helyének gyulladáscsökkentő elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritis)
- A csigolyák összecsontosodásával járó kisizületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika)
- Spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincizületi gyulladás (axiális spondiloarthritis)
- Pikkelysömörrel járó izületi gyulladás (arthritis pszoriatika)
- Pikkelysömör (pszoriázis)
- Gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva)
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzőes eredetű, kifelélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza), és
- Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Libmyris hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrozis faktor (TNF $\alpha$ ) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF $\alpha$ -hoz való kötődéssel a Libmyris csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

### Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Libmyris alkalmazható a felnőttkori közepesen súlyos - súlyos reumatoid artritisz kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket, például metotrexátot kaphat. Ha a kezelésre nem reagál megfelelő módon, akkor Libmyris-t fog kapni.

A Libmyris-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is.

A Libmyris képes lassítani a betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Libmyris-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

### Pikkelysömör (plakkos pszoriázis)

A plakkos pszoriázis egy bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körömet is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet.

A Libmyris alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére.

### Hidradenitisz szuppuratíva

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy krónikus 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, például a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Libmyris alkalmazható

- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő 12-17 év közötti serdülők kezelésére.

A Libmyris csökkenti a betegség okozta csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha Ön nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre, Libmyris-t fog kapni.

## Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladós kórfolyamata.

A Libmyris alkalmazható

- közepesen súlyos - súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos - súlyos Crohn-betegségben szenvedő, 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők kezelésére.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Libmyris-t fog kapni.

## Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladós betegsége.

A Libmyris alkalmazható

- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és
- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Libmyris-t fog kapni.

## Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

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

A Libmyris 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. A Libmyris ezt a gyulladást csökkenti.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Libmyris-t fog kapni.

## **2. Tudnivalók a Libmyris alkalmazása előtt**

### **Ne alkalmazza a Libmyris-t:**

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Libmyris alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Allergiás reakciók

- Ha allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkiütés, ne alkalmazza a Libmyris-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

### Fertőzések

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély) beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Libmyris-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
  - tuberkulózis,
  - vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések
  - súlyos fertőzés a vérben (szepszis)Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Libmyris-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.
- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Libmyris-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Libmyris-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

### Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Libmyris-t!
  - Adalimumabbal kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Libmyris-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **beteglékeztető kártyán** a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
  - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
  - Ha a tuberkulózis tünetei (például nem múló köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, enyhe hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.

### Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, 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. A HBV-t hordozó embereknél az adalimumab ismét aktiválhatja a vírust.
  - Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló gyógyszereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

### Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

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

### Demielinizációval járó betegségek

- Ha demielinizációval (az idegrostok velőshüvelyét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy a Libmyris-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsidadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

### Védőoltások

- Libmyris alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.
  - Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.
  - Ajánlott, hogy a gyermekek – ha lehetséges -, a Libmyris-kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást kapjanak meg.
  - Ha a terhessége alatt Libmyris-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Libmyris-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Libmyris-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

### Szívelégtelenség

- Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Libmyris-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Libmyris-t.

### Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdének a fertőzést vagy segítenék megállítani a vérzést. Kezelőorvosa dönti el, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, véraláfutása alakul ki, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

### Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy adalimumabot vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél 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 Libmyris-t kap, a limfóma, leukémia vagy daganat kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezelték.
  - Közölje kezelőorvosával, ha a Libmyris-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
  - Nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken.
  - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.

- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek, COPD-nek neveznek) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegek nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

### Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Libmyris 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**

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Libmyris alkalmazásának megkezdése előtt.

### **Egyéb gyógyszerek és a Libmyris**

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

Nem alkalmazhatja a Libmyris-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt:

- anakinra
- abatacept.

A Libmyris együtt alkalmazható:

- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszerrel (például szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-kat).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

### **Terhesség és szoptatás**

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Libmyris-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Libmyris 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.
- Szoptatás alatt a Libmyris alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Libmyris-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 Libmyris-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Libmyris csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Libmyris alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.



### 3. Hogyan kell alkalmazni a Libmyris-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Libmyris javasolt adagját az alábbi táblázat mutatja, alkalmazási terület szerint. Kezelőorvosa más hatáserősségű Libmyris-t is felírhat, ha Önnek más dózusra van szüksége.

<b>Reumatoid arthritisz, arthritisz pszoriatica, spondilitisz ankilopoetika, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincizületi gyulladás</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	40 mg kéthetente	Reumatoid arthritiszben a Libmyris alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Libmyris önállóan alkalmazható.  Ha Önnek reumatoid arthritisze van és a Libmyris alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg Libmyris adása mellett dönthet.

<b>Pikkelysömör</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (80 mg-os injekció), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

<b>Hidradenitisz szuppuratíva</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció). További két héttel később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

12-betöltött 18 éves, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente 40 mg Libmyris-kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.
--	---	---

<b>Crohn-betegség</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	<p>A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), amelyet két héttel később 40 mg követ.</p> <p>Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 160 mg-os kezdő adagot (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet két héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció).</p> <p>Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.</p>	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot
6-betöltött 18 éves, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek vagy serdülők	A Libmyris 80 mg előretöltött fecskendő nem használható 40 kg-nál kisebb súlyú, Crohn-betegségben szenvedő gyermekek vagy serdülők esetében, mivel 80 mg-nál kisebb dózisok nem adhatók be.	

<b>Kolitisz ulceróza</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	<p>A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció).</p> <p>Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.</p>	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	<p>A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció formájában), melyet két héttel később 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ.</p> <p>Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.</p>	Az adalimumab alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.
6 éves kor feletti, 40 kg-os	A kezdő adag 160 mg	Az adalimumab alkalmazását a

vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	(két 80 mg-os injekció egyetlen napon vagy egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (egy 80 mg-os injekció).  Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.
---	---	--

<b>Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)</b>		
<b>Kor vagy testtömeg</b>	<b>Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?</b>	<b>Megjegyzések</b>
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), melyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	A Libmyris alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Libmyris önmagában is alkalmazható.
2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Libmyris-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

#### **Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja**

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

**A Libmyris injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. Használati útmutató” című pontban található.**

#### **Ha az előírtnál több Libmyris-t alkalmazott**

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Libmyris-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és mondja el nekik, hogy több Libmyris-t alkalmazott. Mindig tartsa magánál a gyógyszer külső dobozát, abban az esetben is, ha üres.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Libmyris-t**

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Libmyris adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Libmyris alkalmazását**

A döntést, hogy abbahagyja a Libmyris alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a Libmyris alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést

igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Libmyris injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

**Közölje azonnal orvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:**

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- testmozgáskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

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

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeletkor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsidbadás
- kettóslátás
- 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 fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is)
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- mozgásszervi eredetű fájdalom

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is)
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást)
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is)
- fülfertőzések
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is)
- a nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzések
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések
- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is)
- kiszáradás
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is)
- szorongás
- álmatlanság
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsidbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfejást is)

- látászavar
- szemgyulladás
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- vertigo (forgás vagy szédülés érzés)
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- 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)
- bőrvizketés
- viszkető bőrkítetés
- 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 (duzzanat)
- 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)

- 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
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanoma
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- vaszkulitisz (érgyulladás)
- remegés
- neuropátia (idegbántalom)
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham

- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem)
- hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz
- nyelészavar
- arcvizenyő (az arc feldagadása)
- epehólyag-gyulladás, epekövesség
- zsírmáj
- éjszakai izzadás
- hegeképződés
- 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
- idegyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)
- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés)
- bélperforáció (a 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)
- arcvizenyő (az arc duzzanata,) 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)

- hepatosplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű)
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség
- 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 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 Önél 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 a Libmyris-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buborékcsoomagoláson/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

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

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában a Libmyris előretöltött fecskendő 20-25°C-on, maximum 30 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőszekrényből kivette, hogy 20-25 °C között tartsa, úgy a fecskendőt **30 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a folyadék zavaros, elszíneződött vagy abban pelyhek vagy részecskék találhatók.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Libmyris?

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav (pH beállításához), nátrium-hidroxid (pH beállításához).

### Milyen a Libmyris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Libmyris 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, tűvezetővel 80 mg adalimumabot tartalmazó 0,8 ml oldatban feloldva, steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Libmyris előretöltött fecskendő üvegből készült és adalimumab oldatot tartalmaz.

Csomagolási egységek: 1 előretöltött fecskendő buboréksomagolásban, 1 alkoholos törlőkendővel.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Németország

### Gyártók

Ivers-Lee CSM

Marie-Curie-Str.8

79539 Lörrach,

Németország

Alvotech Hf

Sæmundargata 15-19

Reykjavik, 101

Izland

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

### Lietuva

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

### България

STADA Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29624626

### Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 4797878

### Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

### Magyarország

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747



**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**United Kingdom (Northern Ireland)**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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

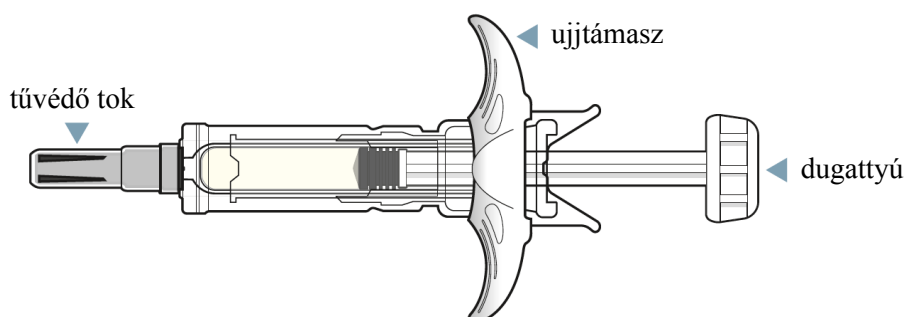
## 7. Használati útmutató

### HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

**Libmyris (adalimumab) előretöltött fecskendő**  
**80 mg/0,8 ml oldatos injekció, bőr alá történő beadásra**

A Libmyris előretöltött fecskendő alkalmazása előtt olvassa el figyelmesen az alábbi útmutatót:

#### Libmyris előretöltött fecskendő



**Fontos információk, amelyeket a Libmyris egyszer használatos előretöltött fecskendő befecskendezése előtt ismernie kell**

#### Fontos információk:

- Kizárólag bőr alá történő beadásra
- **Ne** használja a fecskendőt, és hívja a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, ha:
  - A folyadék zavaros, elszíneződött, vagy pelyhes csapadékot vagy lebegő részecskéket tartalmaz
  - A lejárató idő elmúlt
  - A folyadék megfagyott (még akkor se, ha kiolvastották) vagy közvetlen napfénynek volt kitéve
  - Az előretöltött fecskendő leesett vagy eltörött
- A tűvédő tokot ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Libmyris gyermekektől elzárva tartandó!
- A Libmyris egyszer használatos előretöltött fecskendő tárolására vonatkozóan lásd a betegtájékoztató 5. pontját.

#### Az injekció beadása előtt:

Egészségügyi szolgáltatójának meg kell mutatnia Önnek a Libmyris előretöltött egyszer használatos fecskendő használatának módját, mielőtt az első alkalommal használná azt.

#### **A jelenlegi adalimumab fecskendő használata:**

Még abban az esetben is, ha korábban már használt más, forgalomban lévő adalimumab fecskendőt, kérjük, olvassa el teljesen ezt az útmutatót, hogy megértse az eszköz megfelelő használatát, mielőtt megpróbálja beadni az első injekciót.

#### **Kérdései vannak a Libmyris előretöltött fecskendő használatával kapcsolatban?**

Ha bármilyen kérdése van, kérdezze meg az egészségügyi szolgáltatóját.

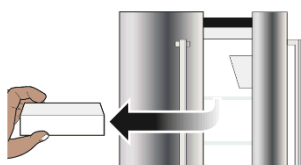
## Az injekció Libmyris előretöltött fecskendővel történő beadásának előkészítése

**1. lépés: Vegye ki a fecskendőt a hűtőszekrényből, és hagyja 20 °C - 25 °C hőmérsékleten melegedni 15-30 percig**

1.1 Vegye ki a Libmyris-t a hűtőszekrényből (lásd A. ábra).

1.2 A beadás előtt 15 - 30 percig hagyja a Libmyris-t 20 °C - 25 °C hőmérsékleten (lásd B. ábra).

- **Ne távolítsa el** a szürke tívédő tokot, amíg a Libmyris hőmérséklete el nem éri a 20 °C – 25 °C-ot
- **Ne melegítse** a Libmyris-t semmilyen más módon. Például **ne melegítse** mikrohullámú sütőben vagy forró vízben.
- **Ne használja** az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék megfagyott (még akkor se, ha kiolvadt)



A. ábra



B. ábra

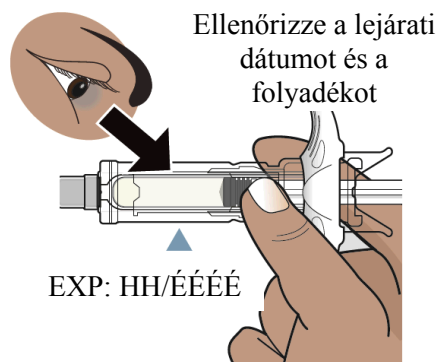
**2. lépés: Ellenőrizze a lejárati dátumát és a folyadékot**

2.1 Ellenőrizze a lejárati dátumát az előretöltött fecskendő címkéjén (lásd C. ábra).

- **Ne használja** az előretöltött fecskendőt, ha a lejárati idő (EXP) elmúlt.

2.2 Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött fecskendőben, megbizonyosodva, hogy az tiszta és színtelen (C. ábra).

- **Ne használja** a fecskendőt, és hívja egészségügyi szolgáltatóját vagy gyógyszerészét, ha: a folyadék zavaros, elszíneződött, vagy abban pelyhek vagy részecskék találhatók.

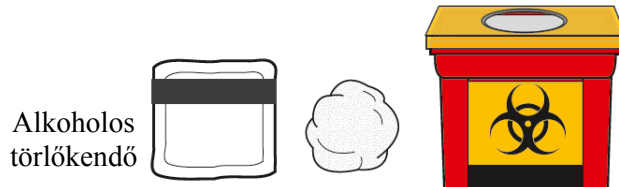


C. ábra

**3. lépés: Gyűjtse össze a kellékeket és mosson kezet**

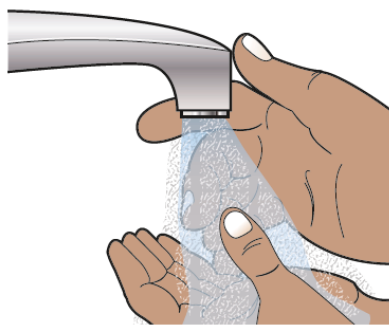
3.1 Helyezze a következőket egy tiszta, sima felületre (lásd D. ábra):

- 1 egyszer használatos előretöltött fecskendő és alkoholos törlőkendő
- 1 vattapamacsot vagy gézdarabot (nincs mellékelve)
- Szűrásbiztos gyűjtőedény (nincs mellékelve). Lásd 9. lépés.



D. ábra

3.2 Mossa meg és szárítsa meg a kezét (lásd E. ábra).



E. ábra

### **Az injekció beadása a Libmyris előretöltött fecskendővel**

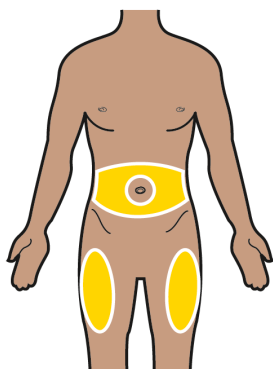
#### **4. lépés: Válassza ki és tisztítsa meg a beadási helyet**

4.1 Válasszon beadási helyet (lásd F. ábra):

- Combja elülső részén vagy
- Hasfalán legalább 5 cm távolságra a köldökétől.
- Az előző beadási helytől különböző helyre (az utolsó beadási helytől legalább 3 cm távolságra).

4.2 Körkörös mozdulattal törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törlővel (lásd G. ábra).

- Ne ruhán keresztül adja be az injekciót.
- Ne adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr sebes, véraláfutásos, bepirosodott, kemény, heges, a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) területén, illetve a pikkelysömörös területeken.



F. ábra



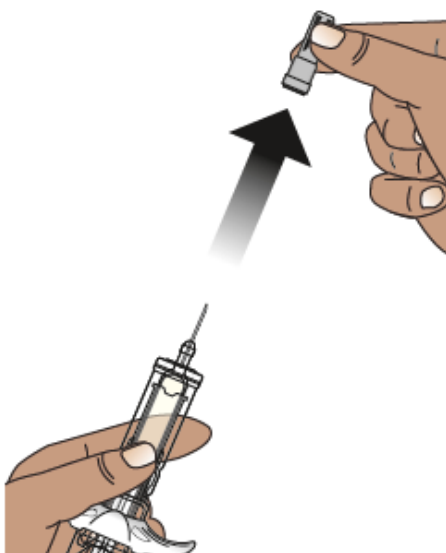
G. ábra

### 5. lépés: Húzza le a tűvédő tokot

5.1 Tartsa az előretöltött fecskendőt az egyik kezében (lásd H. ábra).

5.2 Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével (lásd H. ábra).

- Dobja ki a tokot.
- Ne rakja vissza.
- Ne érintse meg a kezével a tűt, illetve ne hagyja, hogy a tű bármihez hozzáérjen.
- Tartsa az előretöltött fecskendőt a tűvel felfelé. Az előretöltött fecskendőben levegőt láthat. Lassan nyomja be a dugattyút, hogy a levegőt kijöjjön a tűből.
- Normális, ha lát néhány csepp folyadékot kijönni a tűből.



H. ábra

### 6. lépés: Ragadja meg a fecskendőt és szorítsa össze a bőrt

6.1 Tartsa egy kézzel az előretöltött fecskendőt a közepénél, a hüvelyk- és mutatóujja között, mintha egy ceruzát fogna (lásd I. ábra). Soha ne húzza vissza a dugattyút.

6.2 A beadás helyén (hasán vagy combján) gyengéden szorítsa (csípje) össze a bőrét egy kiemelkedő redőbe a másik kezével (lásd J. ábra). Tartsa a bőrt mozdulatlanul.



I. ábra



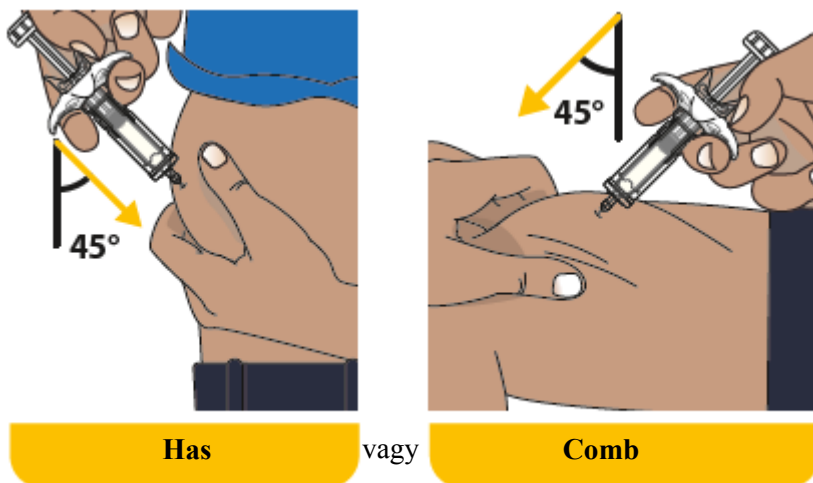
J. ábra

## 7. lépés: Adja be a gyógyszert

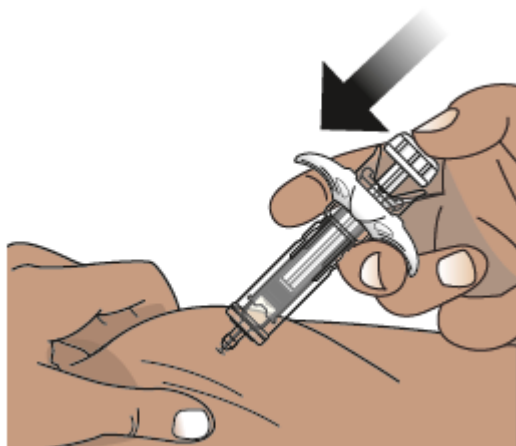
7.1 Szúrja be a tűt a bőrébe körülbelül 45 fokos szögben, egy gyors, rövid mozdulattal (lásd K. ábra).

- Miután beszúrta a tűt, engedje el a bőrt, amit összeszorított.

7.2 Lassan nyomja be a dugattyút, egészen addig, amíg a folyadékot befecskendezte és az előretöltött fecskendő kiürült (lásd L. ábra).



K. ábra



L. ábra

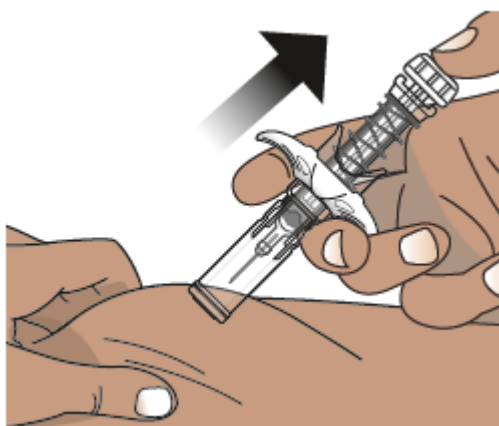
### **8. lépés: Hagyja, hogy az előretöltött fecskendő visszahúzza a tűt a bőrből**

8.1 Lassan vegye le ujját a dugattyúról. A dugattyú az ujjával együtt felfelé mozog, és visszahúzza a tűt a beadás helyéről a tűvédőbe (lásd M. ábra).

- A tű nem húzódik vissza, amíg az összes folyadék nincs befecskendezve. Konzultáljon kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a nővérrel, ha úgy gondolja, nem adta be a teljes dózist.
- Normális, hogy a dugattyúrúd körül egy rugó látszódjon, miután a tű visszahúzódott.

8.2 Az injekció beadása után helyezzen egy vattapamacsot vagy gézdarabot a beadás helyére.

- Ne dörzsölje.
- Enyhe vérzés az injekció beadásának helyén normális.



M. ábra

### **A Libmyris előretöltött fecskendő ártalmatlanítása**

#### **9. lépés: Dobja a használt fecskendőt szűrőbiztos gyűjtőedénybe**

9.1 Tegye a használt tűket, fecskendőket és szűrős tárgyakat közvetlenül használat után szűrőbiztos gyűjtőedénybe (lásd N. ábra).

- Ne dobja (ne ártalmatlanítsa) a háztartási hulladékba a meglazult tűket és fecskendőket.

9.2 A tűvédő tokot, az alkoholos törlőt, a vattapamacsot vagy gézdarabot, a buborékcsomagolást és a csomagolást ki lehet dobni a háztartási hulladékba.



N. ábra

#### **További ártalmatlanítási információk**

- Ha nincs szűrőbiztos gyűjtőedénye, olyan háztartási kukát használhat, amely:
  - nagy teherbírású műanyagból készült,
  - szorosan záródó, szűrőbiztos fedővel zárható, amelyből a szűrős tárgyak nem állhatnak ki,
  - a használat során függőleges és stabil,
  - szivárgásálló és
  - megfelelő címkefelirat van rajta, ami figyelmeztet a gyűjtőedény belsejében lévő veszélyes hulladéokra.

Amikor szűrőbiztos gyűjtőedénye majdnem megtelt, a szűrőbiztos gyűjtőedény megfelelő módon történő ártalmatlanításához a helyi előírásokat kell követnie.

**Ne** dobja a használt szűrőbiztos gyűjtőedényt a háztartási hulladékba. **Ne** hasznosítsa újra a használt szűrőbiztos gyűjtőedényt.

Kérdéseivel forduljon az egészségügyi szolgáltatójához segítségért.