

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amsparity 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka 0,4 ml (dawka pojedyncza) zawiera 20 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Amsparity 20 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera 0,08 mg polisorbatu 80 w każdej jednodawkowej ampułko-strzykawce o pojemności 0,4 ml, co odpowiada stężeniu 0,2 mg/ml polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty, bezbarwny do bardzo jasnobrązowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt Amsparity w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD, ang. disease-modifying anti-rheumatic drug) okazała się niewystarczająca. Produkt Amsparity można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy nie było ono tolerowane (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy jest ono nietolerowane, lub u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Amsparity powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Amsparity jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą (patrz punkt 4.4). Pacjenci leczeni produktem Amsparity powinni otrzymać „Kartę przypominającą dla pacjenta”.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania iniekcji pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Amsparity, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Amsparity należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat

Zalecana dawka produktu Amsparity dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku od 2 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 1). Produkt Amsparity podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1. Dawka produktu Amsparity u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
10 kg do < 30 kg	20 mg co drugi tydzień
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Zalecana dawka produktu Amsparity dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku od 6 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 2). Produkt Amsparity podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka produktu Amsparity u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
15 kg do < 30 kg	20 mg co drugi tydzień
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku poniżej 6 lat.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity dla pacjentów z łuszczycą zwyczajną w wieku od 4 lat do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 3). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 3. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
15 kg do < 30 kg	Dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 20 mg podawane co drugi tydzień
≥ 30 kg	Dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg podawane co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja leczenia przez dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Jeśli wskazane jest powtórne leczenie produktem Amsparity, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i czasu trwania leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) oceniano przez średnio 13 miesięcy.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 4). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 4. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia
< 40 kg	40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu	20 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu	40 mg co drugi tydzień

U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, może być korzystne zwiększenie dawkowania:

- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie do 12. tygodnia.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka w wieku od 2 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 5). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

W zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu adalimumabem bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

Tabela 5. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
< 30 kg	20 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem

Rozpoczynając leczenie produktem Amsparity, dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów < 30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać na jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej produktu Amsparity u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania adalimumabu w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Produkt Amsparity jest dostępny w innych dawkach i postaciach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnej obserwacji pod kątem zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Amsparity. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować obserwację.

Leczenia produktem Amsparity nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Amsparity (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Amsparity wystąpi nowe zakażenie, należy uważnie monitorować i poddać pełnej ocenie diagnostycznej. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Amsparity należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Amsparity

u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Zgłaszano przypadki hospitalizacji lub zgonu w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano przypadki gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowań na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badania powinny objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie przypominającej dla pacjenta”. Lekarze przepisujący lek powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Amsparity (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Amsparity należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu Amsparity należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Amsparity lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność i (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Amsparity. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF, w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Amsparity, należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV, należy zaprzestać podawania produktu Amsparity i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Amsparity u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Amsparity, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych rzadko obserwowano ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. W badaniach klinicznych niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu Amsparity i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych adalimumabem nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin ani zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia $\leq$ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych wystąpiły podczas stosowania adalimumabu u młodych dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i adalimumabu. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Amsparity (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie adalimumabu u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Amsparity. Zgłaszano przypadki czerniaka i raka z komórek Merkla u pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie innego antagonisty TNF, infliksymabu, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zgłaszano więcej przypadków nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości należy poddawać badaniom w kierunku dysplazji w regularnych odstępach czasu przed leczeniem i przez cały okres choroby. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

Zgłaszano rzadkie przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Amsparity należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bledność). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Amsparity u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest danych odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Zgłaszano również przypadki pogorszenia zastoinowej niewydolności serca u pacjentów otrzymujących adalimumab. Należy zachować ostrożność stosując produkt Amsparity u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Stosowanie produktu Amsparity jest przeciwwskazane w niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Amsparity u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Amsparity może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Amsparity u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Amsparity (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARD (np. anakinrą i abataceptem) ani innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Doświadczenie związane z bezpieczeństwem zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Amsparity, należy poddać dokładnej obserwacji pod kątem zakażeń oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że adalimumab nie nasila zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Polisorbat

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 80. Amsparity 20 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera 0,08 mg polisorbatu 80 w każdej jednodawkowej ampułko-strzykawce o pojemności 0,4 ml, co odpowiada 0,2 mg/ml polisorbatu 80. Polisorbat 80 może powodować reakcje nadwrażliwości.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce 0,4 ml, co oznacza że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących

ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy adalimumab podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie adalimumabu bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Amsparity i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF”).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Amsparity i abataceptu (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF”).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Amsparity.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2100) prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu, w czasie których stosowano adalimumab, w tym ponad 1500 ciąż, w czasie których stosowano adalimumab w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Do prospektywnych rejestrów kohortowych włączono 257 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) leczonych adalimumabem przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChL-C nieleczonych adalimumabem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego, żywego noworodka z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z ChL-C leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChL-C (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice bazowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChL-C. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie raportowano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ ograniczenia metodologiczne badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności ani działania teratogennego. Nie są dostępne niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNF α adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Adalimumab należy stosować w okresie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka kobiecego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku kobiecym w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie białka immunoglobuliny G przechodzą wewnątrzjelitową proteolizę i mają niską biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt Amsparity może być stosowany u kobiet w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Adalimumab może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu Amsparity wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub dłużej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych, wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak adalimumab, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem adalimumabu zgłaszano również przypadki zakażeń powodujących zgon i zagrażających życiu (w tym posocznicy, zakażeń oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworów złośliwych (w tym białaczki, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Zgłaszano również przypadki ciężkich zaburzeń hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich zgłoszenia rzadkich przypadków pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłoszenia przypadków toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Na ogół typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli 6 poniżej działania niepożądane uszeregowano wg układów i narządów i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie „Układ/narząd” oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 6. Działania niepożądane

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelit (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i pólpaśiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
	Niezbyt często	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Często	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
	Niezbyt często	Chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak**
	Rzadko	Białaczka ¹
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy ¹ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹ , mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	Często	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
	Niezbyt często	Samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	Pancytopenia
Zaburzenia układu odpornościowego*	Często	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	Sarkoidoza ¹ , zapalenie naczyń
	Rzadko	Anafilaksja ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów
	Często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	Udar mózgu ¹ , drżenia mięśniowe, neuropatia
	Rzadko	Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹
Zaburzenia oka	Często	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
	Niezbyt często	Podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Głuchota, szumy uszne
Zaburzenia serca*	Często	Tachykardia
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego ¹ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca
	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiał
	Niezbyt często	Tętniak aorty, niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*	Często	Astma, dusznica, kaszel
	Niezbyt często	Zator tętnicy płucnej ¹ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹
	Rzadko	Zwłóknienie płuc ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności i wymioty

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy
	Rzadko	Perforacja jelita ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B ¹ , autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) ¹ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹ , świąd
	Niezbyt często	Poty nocne, blizna
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy ¹ , zespół Stevensa-Johnsona ¹ , obrzęk naczynioruchowy ¹ , zapalenie naczyń skóry ¹ , liszajowate zmiany skórne ¹
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	Rabdomioliza, toczень rumieniowaty układowy
	Rzadko	Zespół toczniopodobny ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, krwimocz
	Niezbyt często	Oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Bardzo często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹
	Niezbyt często	Zapalenie
Badania diagnostyczne*	Często	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Częstość nieznana	zwiększenie masy ciała ²
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zaburzenia gojenia

* dodatkowe informacje znaleźć można w punktach 4.3, 4.4 i 4.8

** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

¹ w tym dane z doniesień spontanicznych

² W okresie leczenia trwającego 4–6 miesięcy w przypadku adalimumabu średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej wynosiła 0,3–1,0 kg we wskazaniach do stosowania u osób dorosłych, a w przypadku placebo (minus) -0,4–0,4 kg. W długotrwałych badaniach przedłużonych ze średnim czasem narażenia wynoszącym około 1–2 lat i bez grupy kontrolnej, obserwowano też zwiększenie masy ciała o 5–6 kg, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm warunkujący to działanie nie jest w pełni wyjaśniony, ale może mieć związek z przeciwzapalnym działaniem adalimumabu.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, leczonych adalimumabem co drugi tydzień, był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia [rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk] w porównaniu do 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję

porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

Zakażenia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie adalimumabu po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania poważnych zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko), łącznie ze zgłoszeniami przypadków gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz inwazyjnych zakażeń oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydiodomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostżenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów pediatrycznych podczas badań klinicznych po zastosowaniu adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych), gdzie narażenie wynosiło 655,6 pacjentolat. Ponadto, nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 192 pacjentów podczas badań klinicznych adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, gdzie narażenie wynosiło 498,1 pacjentolat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy narażeniu wynoszącym 80,0 pacjentolat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego adalimumabu u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie narażenie wynosiło 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych adalimumabu u dorosłych, trwających co najmniej 12 tygodni u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1000 pacjentolat u 5291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjentolat u 3444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0, 13,0) na 1000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Wśród tych raków skóry współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spontanicznie zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosił około 2,7 na 1000 pacjentolat. Spontanicznie zgłaszane współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwiła

W badaniach klinicznych I–V dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów analizowano próbki surowicy pobrane od pacjentów w wielu punktach czasowych. W badaniach tych u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania, stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch z 3441 pacjentów leczonych adalimumabem we wszystkich badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczykowego zapalenia stawów wystąpiły objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek ani objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczykowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,6% pacjentów z grup kontrolnych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 6,1% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,3% pacjentów z grup kontrolnych. W większości przypadków zwiększenie aktywności ALAT obserwowano podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu. W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów nie odnotowano zwiększenia aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni, zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,9% pacjentów z grup kontrolnych.

W badaniu fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W okresie do 52 tygodni leczenia zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 wyjściowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą), gdzie okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności $AlAT \geq 3 \times$ górnej granicy normy wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,8% pacjentów z grup kontrolnych.

W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności $AlAT \geq 3 \times$ górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień) u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, w okresie do 80 tygodni, z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni, u pacjentów leczonych adalimumabem i pacjentów z grup kontrolnych zwiększenie aktywności $AlAT \geq 3 \times$ górnej granicy normy wystąpiło odpowiednio u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów z grup kontrolnych.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach pacjenci ze zwiększoną aktywnością $AlAT$ nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, takich jak zapalenie wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym adalimumabem i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu do stosowania adalimumabu w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W trakcie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż zalecana dawka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa ($TNF\alpha$). Kod ATC: L04AB04

Amsparity jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 z wartością IC50 wynoszącą 0,1-0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych. Po podaniu adalimumabu zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Po leczeniu adalimumabem obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF α . Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Adalimumab oceniono w badaniach klinicznych u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy.

W badaniu I dotyczącym RZS oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie od 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg adalimumabu lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II dotyczącym RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby. Podawano im adalimumab w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub adalimumab co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nieotrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

W badaniu III dotyczącym RZS oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w wieku ≥ 18 lat, u których metotreksat w dawce 12,5 do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu w dawce 10 mg co tydzień. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga grupa otrzymywała adalimumab w dawce 20 mg co tydzień przez 52 tygodnie.

Trzecia grupa otrzymywała adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia 457 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie adalimumabu w dawce 40 mg/MTX co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniu IV dotyczącym RZS u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci albo nigdy nie przyjmowali innych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg adalimumabu lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V dotyczącym RZS oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem, adalimumabem w monoterapii w dawce 40 mg co drugi tydzień oraz metotreksatem w monoterapii w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia 497 pacjentów włączono do fazy otwartej stanowiącej kontynuację badania, w której podawano adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III dotyczących RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV dotyczącym RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V dotyczącym RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V dotyczących RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III dotyczącym RZS były również zmiany w jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

W badaniach I, II i III dotyczących RZS odsetek pacjentów leczonych adalimumabem, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Badanie I dot. RZS ^{a**}		Badanie II dot. RZS ^{a**}		Badanie III dot. RZS ^{a**}	
	Placebo / MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo / MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 miesięcy	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 miesięcy	nd.	nd.	nd.	nd.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	nd.	nd.	nd.	nd.	9,5%	41,5%

Odpowiedź	Badanie I dot. RZS ^{a**}		Badanie II dot. RZS ^{a**}		Badanie III dot. RZS ^{a**}	
	Placebo / MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo / MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	nd.	nd.	nd.	nd.	4,5%	23,2%

^a Badanie I dotyczące RZS w 24. tygodniu, badanie II dotyczące RZS w 26 tygodniu, badanie III dotyczące RZS w 24. i 52. tygodniu

^b adalimumab w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

^{**} p < 0,01; adalimumab w porównaniu do placebo

W badaniach I-IV dotyczących RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, wskaźnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)] poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III dotyczącym RZS poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

W fazie otwartej stanowiącej przedłużenie badania III dotyczącego RZS u większości pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w skali ACR odpowiedź ta utrzymywała się podczas obserwacji prowadzonej przez okres do 10 lat. 114 z 207 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 5 lat. U 86 spośród tych pacjentów (75,4%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, 72 pacjentów (63,2%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a 41 pacjentów (36%) – odpowiedź 70 w skali ACR. 81 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. U 64 spośród tych pacjentów (79,0%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 56 pacjentów (69,1%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 43 pacjentów (53,1%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W badaniu IV dotyczącym RZS odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych adalimumabem plus standardowe leczenie była istotnie statystycznie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo plus standardowe leczenie (p < 0,001).

W badaniach I-IV dotyczących RZS pacjenci leczeni adalimumabem osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu do grupy otrzymującej placebo już po tygodniu lub dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

W badaniu V dotyczącym RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem zaskutkowało w 52. tygodniu szybszą i istotnie lepszą odpowiedzią na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii oraz adalimumab stosowany w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz tabela 8).

Tabela 8. Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V dot. RZS (odsetek pacjentów)

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

^a wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^b wartość p z porównania parami z zastosowaniem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^c wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V dotyczącego RZS odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. 170 z 542 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. U 154 spośród tych pacjentów (90,6%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 127 pacjentów (74,7%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 102 pacjentów (60,0%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 (CRP) < 2,6] w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab w monoterapii. Leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i adalimumabu w monoterapii ($p < 0,001$) w odniesieniu do osiągnięcia małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$). Z 342 uczestników badania, którzy pierwotnie zostali przydzieleni losowo do grupy leczonej adalimumabem w monoterapii lub grupy leczonej adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem, a następnie włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Na podstawie zgłoszeń 109 (63,7%) spośród tych uczestników pozostawało w remisji choroby po upływie 10 lat.

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III dotyczącym RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych adalimumabem wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score, TSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni adalimumabem i metotreksatem wykazali w badaniu radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz tabela 9).

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby będącym kontynuacją badania III dotyczącego RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w podgrupie pacjentów. Po 8 latach 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień poddano ocenie radiologicznej. 48 spośród tych pacjentów nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach

79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień poddano ocenie radiologicznej. 40 spośród tych pacjentów nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 9. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III dot. RZS

	Placebo / MTX ^a	Adalimumab / MTX w dawce 40 mg co drugi tydzień	Placebo / MTX-adalimumab / MTX (95% przedział ufności ^b)	Wartość p
Całkowita skala Sharpa	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Skala oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Skala oceny ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i adalimumabem

^c na podstawie analizy rang

^d zwężenie szpar stawowych

W badaniu V dotyczącym RZS strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz tabela 10).

Tabela 10. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V dot. RZS

	Metotreksat n = 257 (95% przedział ufności)	Adalimumab n = 274 (95% przedział ufności)	Adalimumab / MTX n = 268 (95% przedział ufności)	wartość p ^a	wartość p ^b	wartość p ^c
Całkowita skala	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala oceny nadżerek	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann'a i Whitney'a leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^b wartość p z porównania parami z zastosowaniem testu U Mann'a i Whitney'a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^c wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann'a i Whitney'a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez postępu choroby (zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej wg zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosząca $\leq 0,5$) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu do stosowania metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, $p < 0,001$) i adalimumabu w monoterapii (odpowiednio, 50,7%, $p < 0,002$ i 44,5%, $p < 0,001$).

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS, w 10. roku średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowych wg zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym pierwotnie losowo przydzielono odpowiednio leczenie metotreksatem w monoterapii, leczenie adalimumabem w monoterapii oraz leczenie skojarzone adalimumabem

i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i stan czynnościowy

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i stan czynnościowy oceniano za pomocą wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych, i stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III dotyczącym RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach skutkowały w 6. miesiącu istotną statystycznie większą poprawą wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III dotyczącym RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (ang. Short Form Health Survey, SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania adalimumabu uzyskana we wszystkich czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (ang. Physical Component Summary, PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej wg punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV dotyczące RZS).

W badaniu III dotyczącym RZS, prowadzonym metodą otwartej próby, u większości pacjentów, którzy osiągnęli poprawę stanu czynnościowego i kontynuowali leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V dotyczącym RZS poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i adalimumabu w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) (zmienione chorobowo $\geq 10\%$ powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczycy PASI ≥ 12 lub ≥ 10), którzy byli kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii w randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. 73% pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II dotyczących łuszczycy zostało uprzednio poddanych leczeniu systemowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze współistniejącą łuszczycą dłoni i (lub) stóp, którzy byli kandydatami do leczenia systemowego w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie III dotyczące łuszczycy).

W badaniu I dotyczącym łuszczycy (REVEAL) oceniano 1212 pacjentów w trzech okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa wyniku PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej), przechodzili do okresu B i w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła $\geq$ PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach średnia wyjściowa

wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „umiarkowanej” (53% uczestników) przez „ciężką” (41%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

W badaniu II dotyczącym łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu w porównaniu z metotreksatem i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo, metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia tak, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg, lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Brak dostępnych danych porównujących adalimumab i metotreksat w okresie dłuższym niż 16 tygodni leczenia. U pacjentów otrzymujących metotreksat, którzy wykazali odpowiedź $\geq$ PASI 50 w 8. i (lub) 12. tygodniu, nie zwiększano dawki. We wszystkich leczonych grupach średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „łagodnej” (< 1%) przez „umiarkowaną” (48%) i „ciężką” (46%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III dotyczących łuszczycy mogli zostać włączeni do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, w którym adalimumab podawano przez co najmniej 108 dodatkowych tygodni.

W badaniach I i II dotyczących łuszczycy pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz tabele 11 i 12).

Tabela 11. Badanie I dot. łuszczycy (REVEAL) — wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: czysta/prawie czysta	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany dla ośrodków

^b $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu do placebo

Tabela 12. Badanie II dot. łuszczycy (CHAMPION) — wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: czysta/prawie czysta	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu do placebo

^b $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu do metotreksatu

^c $p < 0,01$; adalimumab w porównaniu do placebo

^d $p < 0,05$; adalimumab w porównaniu do metotreksatu

W badaniu I dotyczącym łuszczycy u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, w porównaniu do 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, $p < 0,001$, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie” (wynik PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym wzrostem wyniku PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną odpowiedź na leczenie” po powtórным losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo,

a których następnie włączono ponownie do badania prowadzonego metodą otwartej próby, 38% (25/66) i 55% (36/66) pacjentów odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po, odpowiednio, 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, którzy w 16. i 33. tygodniu wykazali odpowiedź na leczenie PASI 75, otrzymywało nieprzerwane leczenie adalimumabem przez 52 tygodnie w ramach badania I dotyczącego łuszczycy, a następnie kontynuowało leczenie w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. U tych pacjentów, po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni), odsetki odpowiedzi na leczenie PASI 75 i PGA określana jako „czysta” lub „prawie czysta” wynosiły odpowiednio 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za nieodpowiadających na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności leczenia albo u których konieczne było znaczne zwiększenie dawki, wykazała że odsetki odpowiedzi PASI 75 i PGA określana jako „czysta” lub „prawie czysta” wynosiły u tych pacjentów, odpowiednio, 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów wykazujących stałą odpowiedź na leczenie dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. W okresie zaprzestania leczenia objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu objawów choroby (obniżenie oceny PGA do „umiarkowana” lub jeszcze gorszy wynik) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpił pełny nawrót choroby podczas okresu zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta” lub „prawie czysta” uzyskano łącznie u 76,5% (218 z 285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło u nich do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123 ze 178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95 ze 107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby). W okresie powtórnego leczenia obserwowano podobny profil bezpieczeństwa jak przed zaprzestaniem leczenia.

W 16. tygodniu uzyskano istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF 36 była również istotna w porównaniu do placebo.

W badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby spośród pacjentów, którym zwiększono dawkę z 40 mg co drugi tydzień do 40 mg co tydzień z powodu odpowiedzi PASI mniejszej niż 50%, 26,4% (92/349) i 37,8% (132/349) pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI 75 odpowiednio w tygodniu 12 i 24.

W badaniu III dotyczącym łuszczycy (REACH) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab, osiągnął ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla zmian na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 30,6% w porównaniu do 4,3% [P=0,014]).

W badaniu IV dotyczącym łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie adalimumabem w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), globalną ocenę łuszczycy paznokci rąk przez lekarza (ang. Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia

przebiegu łuszczyca paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (patrz tabela 13). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area, BSA) zajęta przez zmiany łuszczykowe [BSA $\geq$ 10% (60% pacjentów) oraz BSA $<$ 10% i $\geq$ 5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 13. Badanie IV dot. łuszczyca — wyniki skuteczności w 16., 26. i 52. tygodniu

Punkt końcowy	16. tydzień Kontrolowane placebo		26. tydzień Kontrolowane placebo		52. tydzień Próba otwarta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 109	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F czysta/minimalna oraz $\geq$ poprawa 2. stopnia (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odsetek zmiany w całkowitej ocenie paznokci rąk w skali NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu do placebo

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. Crohn’s Disease Activity Index, CDAI) $\geq$ 220 i $\leq$ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI $<$ 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I (CLASSIC I) i badanie II (GAIN) w ChL-C. W badaniu I dotyczącym ChL-C 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II dotyczącym ChL-C 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu, losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie odpowiadały na leczenie, wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu III (CHARM) dotyczącym ChL-C oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu III dotyczącym ChL-C 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI $\geq$ 70) w 4. tygodniu, wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali

odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II dotyczących ChL-C przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Badanie I dot. ChL-C: Pacjenci nieleczeni wcześniej infliksymabem			Badanie II dot. ChL-C: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	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. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla adalimumabu w porównaniu do placebo.

* p < 0,001

** p < 0,01

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano podobne współczynniki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu III dotyczącym ChL-C w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których poddano analizie pierwotnej. U 48% spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 15. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie, niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu do placebo.

Tabela 15. Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Placebo	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień	Adalimumab 40 mg co tydzień
26. tydzień	N = 170	N = 172	N = 157
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tydzień	N = 170	N = 172	N = 157
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 dla adalimumabu w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

** p < 0,02 dla adalimumabu w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

^a Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Spśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej liczby odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 pacjentów z badania I dotyczącego ChL-C oraz 272/777 pacjentów z badań II i III dotyczących ChL-C poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach I i II dotyczących ChL-C statystycznie istotną poprawę całkowitego wyniku w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu III dotyczącym ChL-C w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Dozwolone było podawanie jednego niebiologicznego leku immunosupresyjnego w stałych dawkach.

W badaniu UV I oceniano 217 pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka pomimo leczenia kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 60 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

W badaniu UV II oceniano 226 pacjentów z nieaktywną postacią zapalenia błony naczyniowej oka, u których w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu konieczne było długotrwałe leczenie kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 35 mg/dobę) w celu kontroli objawów choroby. Następnie u pacjentów stopniowo zmniejszano dawki, zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 19. tygodnia.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia”. Niepowodzenie leczenia definiowano stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zapalnych zmian siatkówki i naczyniówki i (lub) zapalnych zmian naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej (ang. anterior chamber, AC), stopnia zmętnienia ciała szklanego (ang. vitreous haze, VH) i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. best corrected visual activity, BCVA).

Pacjenci, którzy ukończyli badania UV I i UV II byli kwalifikowani do niekontrolowanego długoterminowego badania kontynuacyjnego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni. Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki adalimumab nie był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz tabela 16). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz rycina 1).

Tabela 16. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II

Analiza leczenia	N	Niepowodzenie N (%)	Mediana czasu do niepowodzenia (miesiące)	HR ^a	CI 95% dla HR ^a	Wartość p ^b
Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I						
Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II						
Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

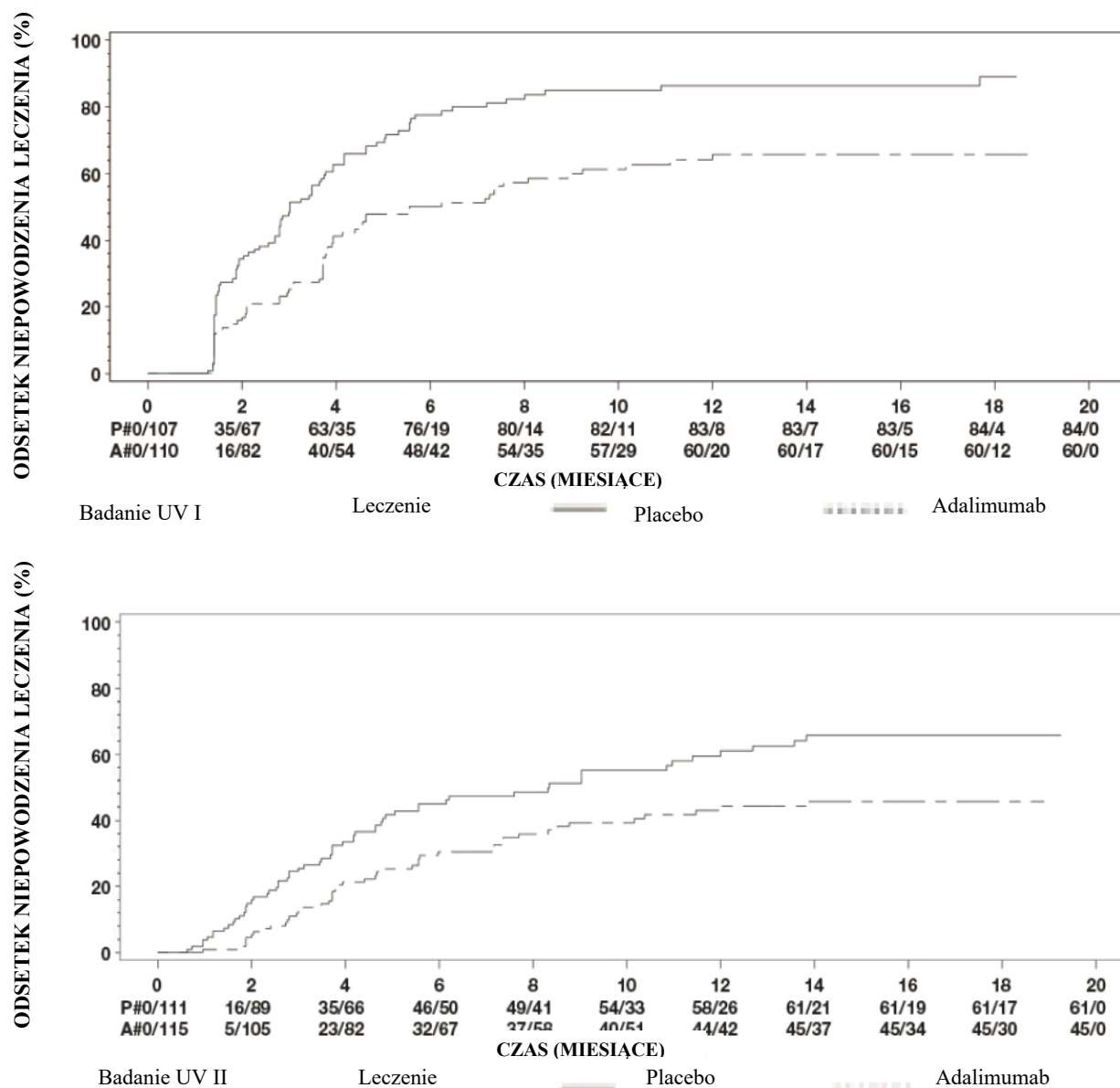
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.

^a HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

^b Wartość p dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank.

^c NE = nie do oszacowania (ang. not estimable) Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu (badanie UV II)



Uwaga: Uwaga: P# = Placebo (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów); A# = Adalimumab (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów).

W badaniu UV I statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu do placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania stanowiącego kontynuację badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchylen lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej, z powodu operacji zaćmy lub witektoemii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów, 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%), otrzymywało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji u 216 (80,3%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej $\leq 0,5+$, stopień zmętnienia ciała szklistego $\leq 0,5+$) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce $\leq 7,5$ mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie

lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o < 5 liter) w 88,6% oczu. Na ogół, dane uzyskane po 78 tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. Ogółem, spośród pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu, 18% przegralo udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% — z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

Efekty leczenia zgłaszane przez pacjentów, dotyczące funkcjonowania związanego, z widzeniem mierzono w obydwu badaniach za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie istotnymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do blizy i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I, jak również ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane z widzeniem nie przemawiały liczbowo na korzyść adalimumabu w widzeniu barwnym w badaniu UV I oraz w widzeniu barwnym, widzeniu obwodowym i widzeniu do blizy w badaniu UV II.

Immunogenność

Podczas leczenia adalimumabem mogą powstawać przeciwciała przeciw adalimumabowi. Tworzenie się przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w dwóch badaniach klinicznych (pJIA I i II) u dzieci z czynną postacią wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub MIZS o dalszym przebiegu wielostawowym, u których występowały rozmaite typy początku MIZS [najczęściej seronegatywne (RF-) lub seropozytywne (RF+) zapalenie wielostawowe lub rozszerzająca się postać skąpostawowa].

pJIA I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (ang. *open-label lead-in*, OL LI) pacjentów przydzielono do dwóch grup — leczonych MTX (metotreksatem) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego leku. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i (lub) prednizon ($\leq 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg/dobę). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Podział pacjentów według wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie OL LI, przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI

Grupa wiekowa	Wyjściowa liczba pacjentów n (%)	Dawka minimalna, mediana dawki i dawka maksymalna
4 do 7 lat	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 lat	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 lat	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby i otrzymywali albo adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg, albo placebo co drugi tydzień przez dodatkowo 32 tygodnie lub do momentu reaktywacji choroby. Kryteria reaktywacji choroby określono jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowych ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, ≥ 2 stawy zaatakowane czynną chorobą lub jako poprawę o $> 30\%$ nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie reaktywacji choroby pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy otwartej będącej kontynuacją badania.

Tabela 18. Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu MIZS

Grupa	MTX		Bez MTX	
Faza				
OL LI 16 tygodni				
Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Wyniki skuteczności				
Podwójnie ślepa 32 tygodnie	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reaktywacja choroby po zakończeniu okresu 32 tygodni ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Mediana czasu do reaktywacji choroby	> 32 tygodnie	20 tygodni	> 32 tygodnie	14 tygodni

^a Odpowiedzi 30/50/70 w pediatrycznej skali ACR w 48. tygodniu istotnie większe niż u pacjentów otrzymujących placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tygodniu (n = 144), odpowiedzi 30/50/70/90 w pediatrycznej skali ACR utrzymywały się przez okres do sześciu lat w fazie otwartej będącej kontynuacją badania (ang. *open label extension*, OLE) u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały okres trwania badania. Ogółem 19 pacjentów (11 w grupie wiekowej od 4 do 12 lat w chwili rozpoczęcia leczenia oraz 8 w grupie wiekowej od 13 do 17 lat w chwili rozpoczęcia leczenia) leczono przez 6 lat lub dłużej.

Na ogół odpowiedź na leczenie była lepsza i u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono przeciwciała, gdy stosowano w skojarzeniu adalimumab i MTX, w porównaniu do adalimumabu w monoterapii. Biorąc pod uwagę te wyniki, zaleca się stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z MTX lub stosowanie go w monoterapii u pacjentów, dla których MTX nie jest odpowiedni (patrz punkt 4.2).

pJIA II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym u 32 dzieci (w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg) z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wielostawowym MIZS. Pacjenci otrzymywali adalimumab 24 mg/m² pc., do maksymalnie 20 mg, co drugi tydzień, jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym, przez co najmniej 24 tygodnie. W okresie badania większość pacjentów przyjmowała równocześnie MTX, a mniej z nich informowało o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

W 12. i 24. tygodniu, gdy przeprowadzono analizę obserwowanych danych, odsetek odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR wynosił odpowiednio 93,5% i 90,0%. Odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu, wynosił

odpowiednio 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowieź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu (n = 27 z 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się do 60 tygodni w fazie OLE u pacjentów otrzymujących adalimumab przez cały ten okres. Ogółem 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6 do 17 lat), u których rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 24 mg/m² pc., do maksymalnie 40 mg, albo do grupy otrzymującej placebo; produkty podawano co drugi tydzień przez 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby nastąpiła faza otwarta (ang. *open-label*, OL), podczas której pacjentom podawano adalimumab w dawce 24 mg/m² pc., do maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień, podskórnie, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby stawów zaatakowanych czynną chorobą (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i (lub) tkliwość) w okresie od początku badania do 12. tygodnia, która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej: -88,9%) w grupie otrzymującej adalimumab, w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej: -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby stawów zaatakowanych czynną chorobą utrzymywała się w fazie OL do 156. tygodnia wyłącznie u 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, którzy pozostali w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, jak liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. *tender joint count*, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. *swollen joint count*, SJC) oraz odpowiedzi 50 i 70 w pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu w skali PGA ≥ 4 [definiowana jako ogólna ocena lekarska (ang. *Physician's Global Assessment*) lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA), lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi, lub wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 albo ≥ 10 z istotnym klinicznie zajęciem twarzy, genitaliów, dłoni i (lub) stóp], niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 40 mg), 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 20 mg) lub metotreksat 0,1–0,4 mg/kg mc. tygodniowo (do 25 mg). W 16. tygodniu dodatnią odpowiedź, świadczącą o skuteczności (np. PASI 75), wykazało więcej pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc., niż pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,4 mg/kg mc., co drugi tydzień, lub MTX.

Tabela 19. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży — wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	MTX^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: czysta/prawie czysta ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI 75 i ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta” zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i monitorowano ich pod kątem utraty kontroli choroby (tzn. pogorszenia PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów powtórnie poddano leczeniu adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień przez dodatkowe 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzedniej fazie podwójnie zaślepionej: odpowiedź na leczenie PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i ocena PGA „czysta” lub „prawie czysta” u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie otwartej badania odpowiedzi na leczenie wyrażone PASI 75 i oceną PGA „czysta” lub „prawie czysta” utrzymywały się przez dodatkowe 52 tygodnie, bez nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dzieci i młodzieży

Adalimumab oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg), u 192 pacjentów, między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChL-C (w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący). Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali odpowiadać na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

W próbie otwartej wszyscy pacjenci otrzymali w okresie indukcji dawkę zależną od masy ciała w momencie rozpoczęcia badania: pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg otrzymali 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu, pacjenci o masie ciała < 40 kg odpowiednio 80 mg i 40 mg.

W 4. tygodniu pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1, w zależności od ich aktualnej masy ciała, do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego: mała dawka lub standardowa dawka, co przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Schemat dawkowania podtrzymującego

Masa ciała pacjenta	Mała dawka	Standardowa dawka
< 40 kg	10 mg co drugi tydzień	20 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	20 mg co drugi tydzień	40 mg co drugi tydzień

Wyniki dotyczące skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Odsetki remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w tabeli 21. Odsetki pacjentów, u których zaprzestano stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących, przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 21. Badanie dot. ChL-C u dzieci i młodzieży — remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień N = 93	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień N = 95	Wartość p*
26. tydzień			
Remisja kliniczna	38,7%	28,4%	0,075
Odpowiedź kliniczna	59,1%	48,4%	0,073
52. tydzień			
Remisja kliniczna	33,3%	23,2%	0,100
Odpowiedź kliniczna	41,9%	28,4%	0,038

* Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

Tabela 22. Badanie dot. ChL-C u dzieci i młodzieży — zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień	Wartość p¹
Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów	N = 33	N = 38	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie stosowania leków immunomodulujących²	N = 60	N = 57	
52. tydzień	30,0%	29,8%	0,983
Remisja przetok³	N = 15	N = 21	
26. tydzień	46,7%	38,1%	0,608
52. tydzień	40,0%	23,8%	0,303

¹ Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

² Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie w 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.

³ Definiowana jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w punkcie początkowym, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

W obydwu leczonych grupach w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę), w stosunku do wartości wyjściowych, wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu.

W obydwu grupach obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę, w stosunku do wartości wyjściowych, parametrów jakości życia (w tym IMPACT III).

Stu pacjentów (n = 100) z badania klinicznego w populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długookresowym otwartym badaniu kontynuacyjnym. Po 5 latach leczenia adalimumabem z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną według wskaźnika PCDAI.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

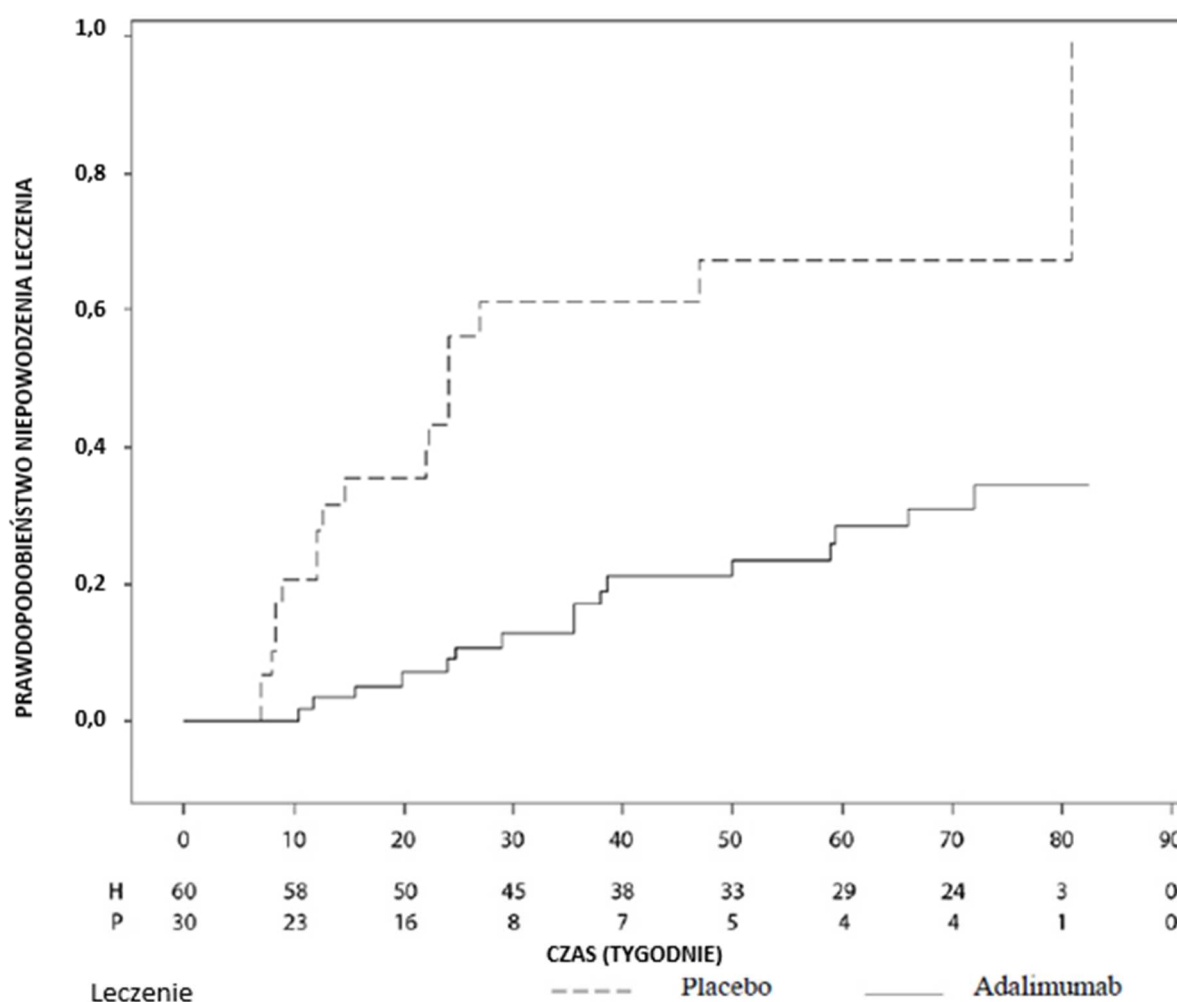
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym, związanym z MIZS, nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce 20 mg (jeśli < 30 kg), lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg), co drugi tydzień, w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia”. Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka, częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie leczenia na dłuższy okres.

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz rycina 2, $p < 0,0001$ na podstawie testu log-rank). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnie u uczestników otrzymujących placebo, a u uczestników leczonych adalimumabem mediana czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oszacować, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy z nich. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia, o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka [ang. *hazard ratio*, $HR = 0,25$ (95% CI: 0,12, 0,49)].

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym dotyczącym zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży



Uwaga: P = placebo (liczba zagrożonych pacjentów); H = adalimumab (liczba zagrożonych pacjentów)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) w wieku od 4 do 17 lat średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV – współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z wielostawowym MIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24 mg/m² pc., średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych po podawaniu dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień średnie najmniejsze stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24. tygodniu) wyniosły $8,8 \pm 6,6$ µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $11,8 \pm 4,3$ µg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) średnie $\pm$ SD minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV).

U pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChL-C, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień), w zależności od masy ciała. Średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u pacjentów o masie ciała < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły $9,5 \pm 5,6$ µg/ml w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz $3,5 \pm 2,2$ µg/ml w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie raz w tygodniu, średnie ($\pm$ SD) stężenia adalimumabu w 52. tygodniu wynosiły $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg co tydzień) oraz $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg co tydzień).

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka określano stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i symulację w oparciu o farmakokinetykę w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczycy u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Nie ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku niestosowania metotreksatu, dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z MIZS (WMIZS i ERA) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu, a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniem adalimumabu, a skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i PGA odpowiednio „czysta” lub „prawie czysta”. Odpowiedzi PASI 75 i PGA „czysta” lub „prawie czysta” zwiększały się wraz ze zwiększaniem się stężeń adalimumabu w obydwu przypadkach przy podobnej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5 µg/ml (95% CI odpowiednio 0,4-47,6 i 1,9-10,5).

Dorośli

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach od podania. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (VSS) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło od 31% do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podawaniu podskórnym adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano jednocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano jednocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym zwiększało się, w przybliżeniu, proporcjonalnie do dawki.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 µg/ml w okresie stosowania adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy wynoszące w przybliżeniu 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące w przybliżeniu 12 µg/ml. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień, obserwowano średnie stężenia minimalne w stanie stacjonarnym wynoszące w przybliżeniu 7 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 1. tygodnia, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Farmakokinetyczne i farmakokinetyczno/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja populacji przewidywały porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C).

Eliminacja

Populacyjne analizy farmakokinetyki uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu adalimumabu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. *anti-adalimumab antibodies*, AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA.

Niewydolność wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano ani badań potencjalnego działania rakotwórczego, ani standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz powstawanie neutralizujących przeciwciał u tego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Wersenian disodowy dwuwodny
L-metionina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pojedyncza ampułko-strzykawka z produktem Amsparity może być przechowywana w temperaturze maksymalnie 30°C przez okres do 30 dni. Strzykawkę należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 30 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Amsparity 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szkło typu I) z końcówką tłoka z gumy chlorobutylowej i igłą z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Opakowanie zawiera:

- 2 ampułko-strzykawki (0,4 ml jałowego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem; każda ampułko-strzykawka znajduje się w blistrze.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1415/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amsparity 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Amsparity 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań zawiera 0,16 mg polisorbatu 80 w każdej jednodawkowej fiole o pojemności 0,8 ml, co odpowiada stężeniu 0,2 mg/ml polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty, bezbarwny do bardzo jasnobrązowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt Amsparity w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD, ang. disease-modifying anti-rheumatic drug) okazała się niewystarczająca. Produkt Amsparity można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy nie było ono tolerowane (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (*ang. hidradenitis suppurativa, HS*) (trądzik odwrócony, *acne inversa*) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i (lub) 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego rodzaju leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy jest ono nietolerowane, lub u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Amsparity powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Amsparity jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą (patrz punkt 4.4). Pacjenci leczeni produktem Amsparity powinni otrzymać „Kartę przypominającą dla pacjenta”.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania iniekcji pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Amsparity, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Amsparity należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat

Zalecana dawka produktu Amsparity dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku od 2 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 1). Produkt Amsparity podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1. Dawka produktu Amsparity u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
10 kg do < 30 kg	20 mg co drugi tydzień
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Zalecana dawka produktu Amsparity dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku od 6 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 2). Produkt Amsparity podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka produktu Amsparity u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
15 kg do < 30 kg	20 mg co drugi tydzień
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku poniżej 6 lat.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity dla pacjentów z łuszczycą zwyczajną w wieku od 4 lat do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 3). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 3. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
15 kg do < 30 kg	Dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 20 mg podawane co drugi tydzień
≥ 30 kg	Dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg podawane co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja leczenia przez dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Jeśli wskazane jest powtórne leczenie produktem Amsparity, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i czasu trwania leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) oceniano przez średnio 13 miesięcy.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży (w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg)

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS.

Dawkowanie adalimumabu u tych pacjentów ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Amsparity to 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na produkt Amsparity w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Amsparity można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Amsparity pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można w stosownych przypadkach powtórnie wprowadzić stosowanie produktu Amsparity.

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią (patrz dane dotyczące dorosłych pacjentów w punkcie 5.1).

Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 4). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 4. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia
< 40 kg	40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych	20 mg co drugi tydzień

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia
	może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu	
≥ 40 kg	80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu	40 mg co drugi tydzień

U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, może być korzystne zwiększenie dawkowania:

- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie do 12. tygodnia.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity u pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, w wieku od 6 do 17 lat, ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 5). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 5. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca, począwszy od 4. tygodnia*
< 40 kg	80 mg w tygodniu 0 (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu) oraz 40 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 40 mg)	40 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	160 mg w tygodniu 0 (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu)	80 mg co drugi tydzień

* Pacjenci pediatryczni, którzy ukończyli 18 lat podczas leczenia produktem Amsparity, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką podtrzymującą.

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż 8 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali oznak odpowiedzi na leczenie w tym okresie.

Stosowanie produktu Amsparity u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka w wieku od 2 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 6). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

W zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu adalimumabem bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

Tabela 6. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
< 30 kg	20 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem

Rozpoczynając leczenie produktem Amsparity, dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów < 30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać na jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej produktu Amsparity u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania adalimumabu w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Produkt Amsparity jest dostępny w innych dawkach i postaciach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu .

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnej obserwacji pod kątem zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Amsparity. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować obserwację.

Leczenia produktem Amsparity nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Amsparity (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Amsparity wystąpi nowe zakażenie, należy uważnie monitorować i poddać pełnej ocenie diagnostycznej. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Amsparity należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Amsparity u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Zgłaszano przypadki hospitalizacji lub zgonu w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano przypadki gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowań na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badania powinny objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się

odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie przypominającej dla pacjenta”. Lekarze przepisujący lek powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Amsparity (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Amsparity należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Amsparity, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Amsparity lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność i (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Amsparity. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF, w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Amsparity, należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV przez cały okres

terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Amsparity i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Amsparity u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Amsparity, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych rzadko obserwowano ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. W badaniach klinicznych niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu Amsparity i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych adalimumabem nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin ani zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia $\leq$ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych wystąpiły podczas stosowania adalimumabu u młodych dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i adalimumabu. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Amsparity (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie adalimumabu u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Amsparity. Zgłaszano przypadki czerniaka i raka z komórek Merkla u pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie innego antagonisty TNF, infliksymabu, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgłaszano więcej przypadków nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, należy poddawać badaniom w kierunku dysplazji w regularnych odstępach czasu przed leczeniem i przez cały okres choroby. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

Zgłaszano rzadkie przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Amsparity należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bledność). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Amsparity u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest danych odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Zgłaszano również przypadki pogorszenia zastoinowej niewydolności serca u pacjentów otrzymujących adalimumab. Należy zachować ostrożność stosując produkt Amsparity u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Stosowanie produktu Amsparity jest przeciwwskazane w niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Amsparity u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Amsparity może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Amsparity u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Amsparity (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARD (np. anakinrą i abataceptem) ani innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Doświadczenie związane z bezpieczeństwem zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Amsparity należy poddać dokładnej obserwacji pod kątem zakażeń oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że adalimumab nie nasila zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Polisorbat

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań zawiera 0,16 mg polisorbatu 80 w każdej jednodawkowej fiolce o pojemności 0,8 ml, co odpowiada stężeniu 0,2 mg/ml polisorbatu 80. Polisorbat 80 może powodować reakcje nadwrażliwości.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce 0,8 ml, co oznacza że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy adalimumab podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie adalimumabu bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Amsparity i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF”).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Amsparity i abataceptu (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF”).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Amsparity.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2100) prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu, w czasie których stosowano adalimumab, w tym ponad 1500 ciąż, w czasie których stosowano adalimumab w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Do prospektywnych rejestrów kohortowych włączono 257 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) leczonych adalimumabem przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChL-C nieleczonych adalimumabem.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego, żywego noworodka z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z ChL-C leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChL-C (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice bazowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChL-C. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie raportowano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ ograniczenia metodologiczne badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności ani działania teratogennego. Nie są dostępne niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNF α adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Adalimumab należy stosować w okresie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka kobiecego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku kobiecym w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie białka immunoglobuliny G przechodzą wewnątrzjelitową proteolizę i mają niską biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt Amsparity może być stosowany u kobiet w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Adalimumab może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu Amsparity wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub dłużej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia

stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak adalimumab, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem adalimumabu zgłaszano również przypadki zakażeń powodujących zgon i zagrażających życiu (w tym posocznicy, zakażeń oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworów złośliwych (w tym białaczki, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Zgłaszano również przypadki ciężkich zaburzeń hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich zgłoszenia rzadkich przypadków pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłoszenia przypadków toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Na ogół typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli 7 poniżej działania niepożądane uszeregowano wg układów i narządów i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie „Układ/narząd” oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 7. Działania niepożądane

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelit (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
	Niezbyt często	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹
Nowotwory łagodne , złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Często	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
	Niezbyt często	Chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak**
	Rzadko	Białaczka ¹
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy ¹ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹ , mięsak Kaposiego

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	Często	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
	Niezbyt często	Samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	Pancytopenia
Zaburzenia układu odpornościowego*	Często	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	Sarkoidoza ¹ , zapalenie naczyń
	Rzadko	Anafilaksja ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów
	Często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
	Niezbyt często	Udar mózgu ¹ , drżenia mięśniowe, neuropatia
	Rzadko	Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Często	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
	Niezbyt często	Podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Głuchota, szumy uszne
Zaburzenia serca*	Często	Tachykardia
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego ¹ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca
	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, zaczernienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak
	Niezbyt często	Tętniak aorty, niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*	Często	Astma, duszność, kaszel
	Niezbyt często	Zator tętnicy płucnej ¹ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹
	Rzadko	Zwłóknienie płuc ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności i wymioty
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy
	Rzadko	Perforacja jelita ¹

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B ¹ , autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) ¹ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹ , świąd
	Niezbyt często	Poty nocne, blizna
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy ¹ , zespół Stevensa-Johnsona ¹ , obrzęk naczynioruchowy ¹ , zapalenie naczyń skóry ¹ , liszajowate zmiany skórne ¹
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
	Niezbyt często	Rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy
	Rzadko	Zespół toczniopodobny ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, krwimocz
	Niezbyt często	Oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia erekcji

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Bardzo często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹
	Niezbyt często	Zapalenie
Badania diagnostyczne*	Często	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Częstość nieznana	zwiększenie masy ciała ²
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zaburzenia gojenia

* dodatkowe informacje znaleźć można w punktach 4.3, 4.4 i 4.8

** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

¹ w tym dane z doniesień spontanicznych

² W okresie leczenia trwającego 4–6 miesięcy w przypadku adalimumabu średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej wynosiła 0,3–1,0 kg we wskazaniach do stosowania u osób dorosłych, a w przypadku placebo (minus) -0,4–0,4 kg. W długotrwałych badaniach przedłużonych ze średnim czasem narażenia wynoszącym około 1–2 lat i bez grupy kontrolnej, obserwowano też zwiększenie masy ciała o 5–6 kg, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm warunkujący to działanie nie jest w pełni wyjaśniony, ale może mieć związek z przeciwzapalnym działaniem adalimumabu.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS), leczonych adalimumabem raz w tygodniu, był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, leczonych adalimumabem co drugi tydzień, był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia [rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk] w porównaniu do 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

Zakażenia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjentorok

u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie adalimumabu po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania poważnych zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko), łącznie ze zgłoszeniami przypadków gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz inwazyjnych zakażeń oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydiodomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów pediatrycznych podczas badań klinicznych po zastosowaniu adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych), gdzie narażenie wynosiło 655,6 pacjentolat. Ponadto nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 192 pacjentów podczas badań klinicznych adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, gdzie narażenie wynosiło 498,1 pacjentolat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy narażeniu wynoszącym 80,0 pacjentolat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 93 pacjentów, przy ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjentolat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego adalimumabu u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie narażenie wynosiło 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych adalimumabu u dorosłych, trwających co najmniej 12 tygodni u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1000 pacjentolat u 5291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjentolat u 3444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0, 13,0) na 1000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Wśród tych raków skóry współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik

występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spontanicznie zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosił około 2,7 na 1000 pacjentolat. Spontanicznie zgłaszane współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

W badaniach klinicznych I–V dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów analizowano próbki surowicy pobrane od pacjentów w wielu punktach czasowych. W badaniach tych u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania, stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch z 3441 pacjentów leczonych adalimumabem we wszystkich badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszcycowego zapalenia stawów wystąpiły objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek ani objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszcycowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,6% pacjentów z grup kontrolnych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 6,1% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,3% pacjentów z grup kontrolnych. W większości przypadków zwiększenie aktywności ALAT obserwowano podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu. W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów nie odnotowano zwiększenia aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni, zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,9% pacjentów z grup kontrolnych.

W badaniu fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W okresie do 52 tygodni leczenia zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 wyjściowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z łuszcycą zwyczajną (plackowatą), gdzie okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,8% pacjentów z grup kontrolnych.

W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT $\geq 3 \times$ górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawki początkowe 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu, a następnie począwszy od 4. tygodnia 40 mg co tydzień) u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w okresie kontrolnym trwającym od 12 do 16 tygodnia zwiększenie aktywności AlAT $> 3 \times$ górnej granicy normy wystąpiło u 0,3% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6% pacjentów z grup kontrolnych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień) u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, w okresie do 80 tygodni, z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni, u pacjentów leczonych adalimumabem i pacjentów z grup kontrolnych zwiększenie aktywności AlAT $\geq 3 \times$ górnej granicy normy wystąpiło odpowiednio u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów z grup kontrolnych.

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N=93), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (N = 31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień (N = 32), podawanych po dawkach indukcyjnych, zależnych od masy ciała, wynoszących 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N = 63) lub po dawkach indukcyjnych 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w tygodniu 0, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N = 30), zwiększenie aktywności AlAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło u 1,1% (1/93) pacjentów.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach pacjenci ze zwiększoną aktywnością AlAT nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, takich jak zapalenie wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym adalimumabem i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu do stosowania adalimumabu w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W trakcie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż zalecana dawka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α). Kod ATC: L04AB04

Amsparity jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 z wartością IC₅₀ wynoszącą 0,1-0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych. Po podaniu adalimumabu zmniejszyły się również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Po leczeniu adalimumabem obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF α . Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Adalimumab oceniono w badaniach klinicznych u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy.

W badaniu I dotyczącym RZS oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie od 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg adalimumabu lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II dotyczącym RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg

choroby. Podawano im adalimumab w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub adalimumab co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nieotrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

W badaniu III dotyczącym RZS oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat, u których metotreksat w dawce 12,5 do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu w dawce 10 mg co tydzień. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga grupa otrzymywała adalimumab w dawce 20 mg cotydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia 457 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie adalimumabu w dawce 40 mg/MTX co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniu IV dotyczącym RZS u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci albo nigdy nie przyjmowali innych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg adalimumabu lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V dotyczącym RZS oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem, adalimumabem w monoterapii w dawce 40 mg co drugi tydzień oraz metotreksatem w monoterapii w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia 497 pacjentów włączono do fazy otwartej stanowiącej kontynuację badania, w której podawano adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III dotyczących RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV dotyczącym RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V dotyczącym RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V dotyczących RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III dotyczącym RZS były również zmiany w jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

W badaniach I, II i III dotyczących RZS odsetek pacjentów leczonych adalimumabem, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

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

^a Badanie I dotyczące RZS w 24. tygodniu, badanie II dotyczące RZS w 26. tygodniu, badanie III dotyczące RZS w 24. i 52. tygodniu

^b adalimumab w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

^{**} p < 0,01; adalimumab w porównaniu do placebo

W badaniach I-IV dotyczących RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, wskaźnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)] poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III dotyczącym RZS poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

W fazie otwartej stanowiącej przedłużenie badania III dotyczącego RZS u większości pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w skali ACR odpowiedź ta utrzymywała się podczas obserwacji prowadzonej przez okres do 10 lat. 114 z 207 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 5 lat. U 86 spośród tych pacjentów (75,4%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 72 pacjentów (63,2%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 41 pacjentów (36%) – odpowiedź 70 w skali ACR. 81 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. U 64 spośród tych pacjentów (79,0%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 56 pacjentów (69,1%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 43 pacjentów (53,1%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W badaniu IV dotyczącym RZS odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych adalimumabem plus standardowe leczenie była istotnie statystycznie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo plus standardowe leczenie (p < 0,001).

W badaniach I-IV dotyczących RZS pacjenci leczeni adalimumabem osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu do grupy otrzymującej placebo już po tygodniu lub dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

W badaniu V dotyczącym RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem zaskutkowało w 52. tygodniu szybszą i istotnie lepszą odpowiedzią na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii oraz adalimumab stosowany w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz tabela 9).

Tabela 9. Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V dot. RZS (odsetek pacjentów)

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

^a wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^b wartość p z porównania parami z zastosowaniem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^c wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V dotyczącego RZS odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. 170 z 542 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. U 154 spośród tych pacjentów (90,6%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 127 pacjentów (74,7%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 102 pacjentów (60,0%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 (CRP) < 2,6] w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab w monoterapii. Leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i adalimumabu w monoterapii ($p < 0,001$) w odniesieniu do osiągnięcia małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Odpowiedź na obydwie rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$). Z 342 uczestników badania, którzy pierwotnie zostali przydzieleni losowo do grupy leczonej adalimumabem w monoterapii lub grupy leczonej adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem, a następnie włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Na podstawie zgłoszeń 109 (63,7%) spośród tych uczestników pozostawało w remisji choroby po upływie 10 lat.

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III dotyczącym RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych adalimumabem wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score, TSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni adalimumabem i metotreksatem wykazali w badaniu radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz tabela 10).

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby będącym kontynuacją badania III dotyczącego RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w podgrupie pacjentów. Po 8 latach 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień poddano ocenie radiologicznej. 48 spośród tych pacjentów nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach

79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień poddano ocenie radiologicznej. 40 spośród tych pacjentów nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 10. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III dot. RZS

	Placebo /MTX ^a	Adalimumab/ MTX w dawce 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95% przedział ufności ^b)	Wartość p
Całkowita skala Sharpa	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Skala oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Skala oceny ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i adalimumabem

^c na podstawie analizy rang

^d zwężenie szpar stawowych

W badaniu V dotyczącym RZS strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz tabela 11).

Tabela 11. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V dot. RZS

	Metotreksat n = 257 (95% przedział ufności)	Adalimumab n = 274 (95% przedział ufności)	Adalimumab / MTX n = 268 (95% przedział ufności)	wartość p ^a	wartość p ^b	wartość p ^c
Całkowita skala	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala oceny nadżerek	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann'a i Whitney'a leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^b wartość p z porównania parami z zastosowaniem testu U Mann'a i Whitney'a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^c wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann'a i Whitney'a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez postępu choroby (zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej wg zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosząca $\leq 0,5$) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu do stosowania metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, $p < 0,001$) i adalimumabu w monoterapii (odpowiednio 50,7%, $p < 0,002$ i 44,5%, $p < 0,001$).

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS, w 10. roku średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowych wg zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym pierwotnie losowo przydzielono odpowiednio leczenie metotreksatem w monoterapii, leczenie adalimumabem w monoterapii oraz leczenie skojarzone adalimumabem

i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i stan czynnościowy

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i stan czynnościowy oceniano za pomocą wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III dotyczącym RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach skutkowały w 6. miesiącu istotną statystycznie większą poprawą wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III dotyczącym RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (ang. Short Form Health Survey, SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania adalimumabu uzyskana we wszystkich czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (ang. Physical Component Summary, PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej wg punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV dotyczące RZS).

W badaniu III dotyczącym RZS, prowadzonym metodą otwartej próby, u większości pacjentów, którzy osiągnęli poprawę stanu czynnościowego i kontynuowali leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V dotyczącym RZS poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i adalimumabu w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) (zmienione chorobowo $\geq 10\%$ powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczycy PASI ≥ 12 lub ≥ 10), którzy byli kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii w randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. 73% pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II dotyczących łuszczycy zostało uprzednio poddanych leczeniu systemowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze współistniejącą łuszczycą dłoni i (lub) stóp, którzy byli kandydatami do leczenia systemowego w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie III dotyczące łuszczycy).

W badaniu I dotyczącym łuszczycy (REVEAL) oceniano 1212 pacjentów w trzech okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa wyniku PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej), przechodzili do okresu B i w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła $\geq$ PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach średnia wyjściowa

wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „umiarkowanej” (53% uczestników) przez „ciężką” (41%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

W badaniu II dotyczącym łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu w porównaniu z metotreksatem i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo, metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia tak, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg, lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Brak dostępnych danych porównujących adalimumab i metotreksat w okresie dłuższym niż 16 tygodni leczenia. U pacjentów otrzymujących metotreksat, którzy wykazali odpowiedź $\geq$ PASI 50 w 8. i (lub) 12. tygodniu, nie zwiększano dawki. We wszystkich leczonych grupach średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „łagodnej” (< 1%) przez „umiarkowaną” (48%) i „ciężką” (46%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III dotyczących łuszczycy mogli zostać włączeni do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, w którym adalimumab podawano przez co najmniej 108 dodatkowych tygodni.

W badaniach I i II dotyczących łuszczycy pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz tabele 12 i 13).

Tabela 12. Badanie I dot. łuszczycy (REVEAL) — wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: czysta/prawie czysta	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany dla ośrodków

^b $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu do placebo

Tabela 13. Badanie II dot. łuszczycy (CHAMPION) — wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: czysta/prawie czysta	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu do placebo

^b $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu do metotreksatu

^c $p < 0,01$; adalimumab w porównaniu do placebo

^d $p < 0,05$; adalimumab w porównaniu do metotreksatu

W badaniu I dotyczącym łuszczycy u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, w porównaniu do 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, $p < 0,001$, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie” (wynik PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym wzrostem wyniku PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną

odpowiedź na leczenie” po powtórным losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do badania prowadzonego metodą otwartej próby, 38% (25/66) i 55% (36/66) pacjentów odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórного leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, którzy w 16. i 33. tygodniu wykazali odpowiedź na leczenie PASI 75, otrzymywało nieprzerwane leczenie adalimumabem przez 52 tygodnie w ramach badania I dotyczącego łuszczycy, a następnie kontynuowało leczenie w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. U tych pacjentów po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni) odsetki odpowiedzi na leczenie PASI 75 i PGA określana jako „czysta” lub „prawie czysta” wynosiły odpowiednio 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za nieodpowiadających na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności leczenia albo u których konieczne było znaczne zwiększenie dawki, wykazała że odsetki odpowiedzi PASI 75 i PGA określana jako „czysta” lub „prawie czysta” wynosiły u tych pacjentów odpowiednio 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. W okresie zaprzestania leczenia objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu objawów choroby (obniżenie oceny PGA do „umiarkowana” lub jeszcze gorszy wynik) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpił pełny nawrót choroby podczas okresu zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórного leczenia odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta” lub „prawie czysta” uzyskano łącznie u 76,5% (218 z 285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło u nich do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123 ze 178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95 ze 107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby). W okresie powtórного leczenia obserwowano podobny profil bezpieczeństwa jak przed zaprzestaniem leczenia.

W 16. tygodniu uzyskano istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF 36 była również istotna w porównaniu do placebo.

W badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby spośród pacjentów, którym zwiększono dawkę z 40 mg co drugi tydzień do 40 mg co tydzień z powodu odpowiedzi PASI mniejszej niż 50%, 26,4% (92/349) i 37,8% (132/349) pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI 75 odpowiednio w tygodniu 12 i 24.

W badaniu III dotyczącym łuszczycy (REACH) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab, osiągnął ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla zmian na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 30,6% w porównaniu do 4,3% [P=0,014]).

W badaniu IV dotyczącym łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie adalimumabem w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), globalną ocenę łuszczycy paznokci rąk przez

lekarza (ang. Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (patrz tabela 14). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area, BSA) zajęta przez zmiany łuszczycowe [BSA $\geq$ 10% (60% pacjentów) oraz BSA $<$ 10% i $\geq$ 5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 14. Badanie IV dot. łuszczycy — wyniki skuteczności w 16., 26. i 52. tygodniu

Punkt końcowy	16. tydzień Kontrolowane placebo		26. tydzień Kontrolowane placebo		52. tydzień Próba otwarta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 109	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F czysta/minimalna oraz $\geq$ poprawa 2. stopnia (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odsetek zmiany w całkowitej ocenie paznokci rąk w skali NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumab w porównaniu do placebo

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI).

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu oceniano w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz w otwartym badaniu kontynuacyjnym u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie tolerowali, występowało u nich przeciwwskazanie do stosowania lub wykazywali niewystarczającą odpowiedź na trwającą co najmniej 3 miesiące próbę stosowania układowej antybiotykoterapii. U pacjentów w badaniach HS-I i HS-II występowała choroba w II lub III stopniu zaawansowania klinicznego wg Hurley z co najmniej 3 ropniami lub zapalnymi guzkami.

W badaniu HS-I (PIONEER I) oceniano 307 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0., a w 2. tygodniu 80 mg i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania nie zezwalano na jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu, adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35. tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu w okresie B.

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0., a w 2. tygodniu 80 mg i począwszy od 4. tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w momencie rozpoczęcia

udziału w badaniu. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (od 12. do 35. tygodnia adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu, adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień lub placebo). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym podawano adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu. Średnie narażenie w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiło 762 dni. Przez cały okres trwania wszystkich 3 badań pacjenci stosowali codzienne przemywanie zmian skórnych środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby drożnych przetok w porównaniu do stanu początkowego). Zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu otrzymali 3 lub więcej punktów w 11-punktowej skali.

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów w badaniu HS-II odczuwał klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS (patrz tabela 15). U pacjentów leczonych adalimumabem ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

Tabela 15. Wyniki skuteczności leczenia po 12 tygodniach, badania kliniczne HS I i HS II

	Badanie HS I		Badanie HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg raz na tydzień	Placebo	Adalimumab 40 mg raz na tydzień
Odpowiedź kliniczna [Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)] ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
Zmniejszenie nasilenia bólu skóry $\geq 30\%$ ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

* $P < 0,05$; *** $P < 0,001$; adalimumab w porównaniu do placebo

^a Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów.

^b Spośród wszystkich pacjentów z początkową oceną nasilenia bólu skóry związanego z HS ≥ 3 w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0-10; 0 = całkowity brak bólu skóry, 10 = najgorszy wyobrażalny ból skóry.

Leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz w tygodniu istotnie zmniejszyło ryzyko nasilenia ropni i drożnych przetok. U około dwa razy większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej placebo w pierwszych 12 tygodniach badań HS-I i HS-II, w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, wystąpiło nasilenie ropni (odpowiednio 23,0% vs 11,4%) i drożnych przetok (odpowiednio 30,0% vs 13,9%).

W porównaniu do placebo, w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem

zadowolenia z leczenia – leki (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowia fizycznym mierzonym sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem w dawce 40 mg w 12. tygodniu odsetek HiSCR w 36. tygodniu był wyższy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie adalimumabu w porównaniu do pacjentów, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień lub u których zaprzestano leczenia (patrz tabela 16).

Tabela 16. Odsetek pacjentów^a osiągających HiSCR^b w 24. i 36. tygodniu, których powtórnie przypisano leczenie w 12. tygodniu po wcześniejszym stosowaniu adalimumabu raz w tygodniu

	Placebo (odstawienie leczenia) N = 73	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 70	Adalimumab 40 mg raz na tydzień N = 70
24. tydzień	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. tydzień	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Pacjenci, u których uzyskano co najmniej częściową odpowiedź na leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz na tydzień po 12 tygodniach leczenia.

^b Pacjenci spełniający wymienione w protokole kryteria utraty odpowiedzi lub nieuzyskujący poprawy nie mogli kontynuować udziału w badaniach i byli klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie.

Wśród pacjentów, którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu i otrzymywali ciągle leczenie adalimumabem raz w tygodniu, odsetek HiSCR w 48. tygodniu wynosił 68,3%, a w 96. tygodniu - 65,1%. W dłuższym leczeniu adalimumabem w dawce 40 mg raz w tygodniu przez 96 tygodni nie ustalono nowych wniosków odnośnie bezpieczeństwa stosowania.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia adalimumabem w 12. tygodniu w badaniach HS-I i HS-II, odsetek HiSCR 12 tygodni po powtórным wprowadzeniu adalimumabu w dawce 40 mg raz w tygodniu powrócił do poziomu podobnego do obserwowanego przed odstawieniem leczenia (56,0%).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. Crohn’s Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I (CLASSIC I) i badanie II (GAIN) w ChL-C. W badaniu I dotyczącym ChL-C 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II dotyczącym ChL-C 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu, losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie odpowiadały na leczenie, wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu III (CHARM) dotyczącym ChL-C oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej.

W badaniu III dotyczącym ChL-C 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni.

Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu, wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II dotyczących ChL-C przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Badanie I dot. ChL-C: Pacjenci nieleczeni wcześniej infliksymabem			Badanie II dot. ChL-C: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	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. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla adalimumabu w porównaniu do placebo.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano podobne współczynniki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu III dotyczącym ChL-C w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których poddano analizie pierwotnej. U 48% spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 18. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie, niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu do placebo.

Tabela 18. Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Placebo	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień	Adalimumab 40 mg co tydzień
26. tydzień	N = 170	N = 172	N = 157
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**

	Placebo	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień	Adalimumab 40 mg co tydzień
56. tydzień	N = 170	N = 172	N = 157
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dnia	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ dla adalimumabu w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

** $p < 0,02$ dla adalimumabu w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

^a Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia łącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej liczby odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 pacjentów z badania I dotyczącego ChL-C oraz 272/777 pacjentów z badań II i III dotyczących ChL-C poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach I i II dotyczących ChL-C statystycznie istotną poprawę całkowitego wyniku w swoimstym dla choroby kwestionariuszu (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu III dotyczącym ChL-C w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Dozwolone było podawanie jednego niebiologicznego leku immunosupresyjnego w stałych dawkach.

W badaniu UV I oceniano 217 pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka pomimo leczenia kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 60 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

W badaniu UV II oceniano 226 pacjentów z nieaktywną postacią zapalenia błony naczyniowej oka, u których w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu konieczne było długotrwałe leczenie kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 35 mg/dobę) w celu kontroli objawów choroby. Następnie u pacjentów stopniowo zmniejszano dawki, zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 19. tygodnia.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia”. Niepowodzenie leczenia definiowano stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zapalnych zmian siatkówki i naczyńówki i (lub) zapalnych zmian naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej (ang. anterior chamber, AC), stopnia zmętnienia ciała szklanego (ang. vitreous haze, VH) i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. best corrected visual activity, BCVA).

Pacjenci, którzy ukończyli badania UV I i UV II byli kwalifikowani do niekontrolowanego długoterminowego badania kontynuacyjnego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni. Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki adalimumab nie był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz tabela 19). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz rycina 1).

Tabela 19. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II

Analiza leczenia	N	Niepowodzenie N (%)	Mediana czasu do niepowodzenia (miesiące)	HR ^a	CI 95% dla HR ^a	Wartość p ^b
Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I						
Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II						
Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

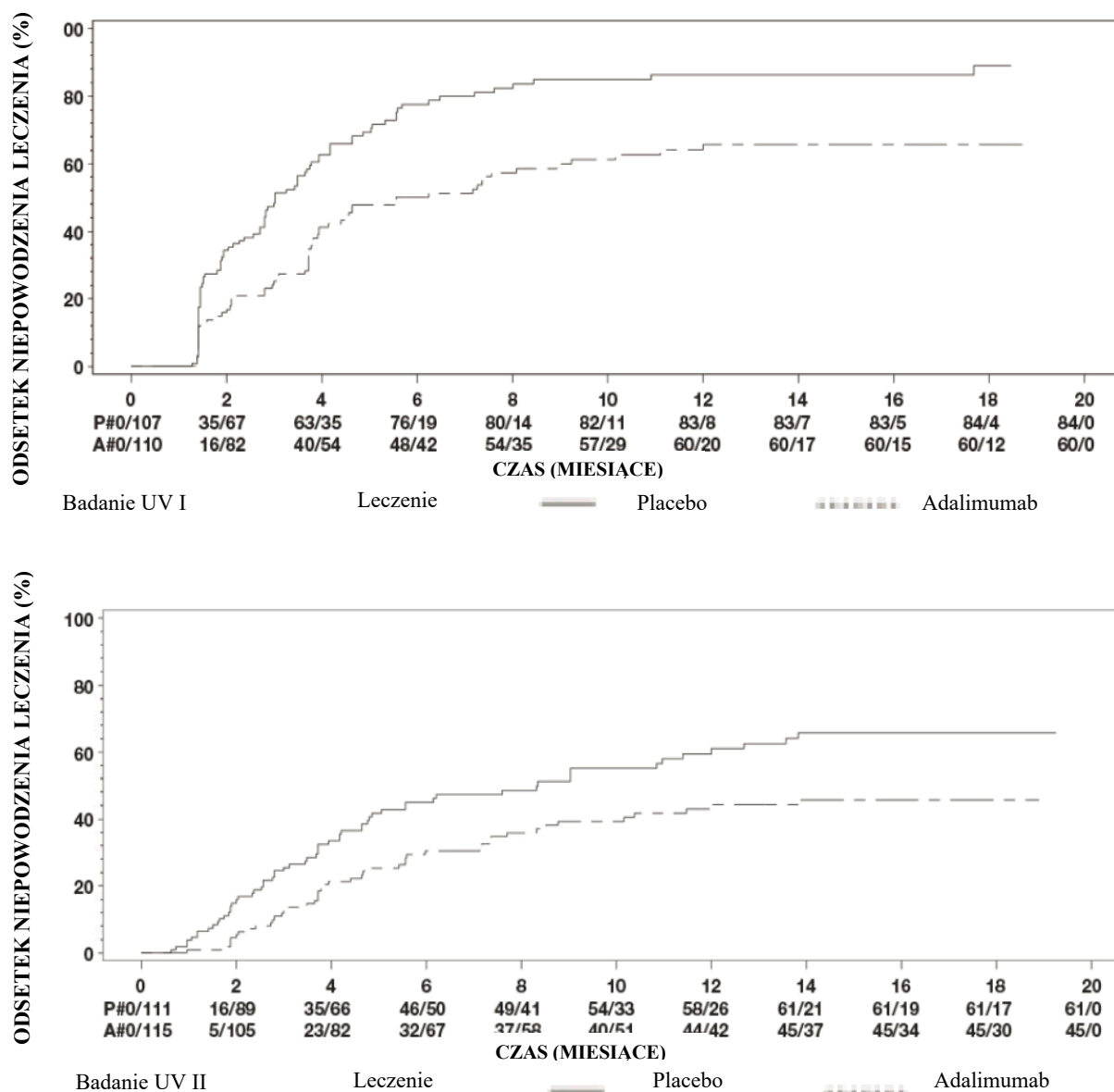
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.

^a HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

^b Wartość p dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank.

^c NE = nie do oszacowania (ang. *not estimable*) Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu (badanie UV II)



Uwaga: Uwaga: P# = Placebo (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów); A# = Adalimumab (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów).

W badaniu UV I statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu do placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania stanowiącego kontynuację badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchyień lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej, z powodu operacji zaćmy lub witektoemii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%), otrzymywało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji u 216 (80,3%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej $\leq 0,5+$, stopień zmętnienia ciała szklistego $\leq 0,5+$) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce $\leq 7,5$ mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie

lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o < 5 liter) w 88,6% oczu. Na ogół dane uzyskane po 78 tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. Ogółem, spośród pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu, 18% przegralo udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% — z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

Efekty leczenia zgłaszane przez pacjentów, dotyczące funkcjonowania związanego, z widzeniem mierzono w obydwu badaniach za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie istotnymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do blizy i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I, jak również ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane z widzeniem nie przemawiały liczbowo na korzyść adalimumabu w widzeniu barwnym w badaniu UV I oraz w widzeniu barwnym, widzeniu obwodowym i widzeniu do blizy w badaniu UV II.

Immunogenność

Podczas leczenia adalimumabem mogą powstawać przeciwciała przeciw adalimumabowi. Tworzenie się przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w dwóch badaniach klinicznych (pJIA I i II) u dzieci z czynną postacią wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub MIZS o dalszym przebiegu wielostawowym, u których występowały rozmaite typy początku MIZS [najczęściej seronegatywne (RF-) lub seropozytywne (RF+) zapalenie wielostawowe lub rozszerzająca się postać skąpostawowa].

pJIA I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (ang. *open-label lead-in*, OL LI) pacjentów przydzielono do dwóch grup — leczonych MTX (metotreksatem) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego leku. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i (lub) prednizon ($\leq 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg/dobę). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Podział pacjentów według wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie OL LI, przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI

Grupa wiekowa	Wyjściowa liczba pacjentów n (%)	Dawka minimalna, mediana dawki i dawka maksymalna
do 7 lat	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 lat	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 lat	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby i otrzymywali albo adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg, albo placebo co drugi tydzień przez dodatkowo 32 tygodnie lub do momentu reaktywacji choroby. Kryteria reaktywacji choroby określono jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowych ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, ≥ 2 stawy zaatakowane czynną chorobą lub jako poprawę o $> 30\%$ nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie reaktywacji choroby pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy otwartej będącej kontynuacją badania.

Tabela 21. Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu MIZS

Grupa	MTX		Bez MTX	
Faza				
OL LI 16 tygodni				
Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Wyniki skuteczności				
Podwójnie ślepa 32 tygodnie	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reaktywacja choroby po zakończeniu okresu 32 tygodni ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Mediana czasu do reaktywacji choroby	> 32 tygodnie	20 tygodni	> 32 tygodnie	14 tygodni

^a Odpowiedzi 30/50/70 w pediatrycznej skali ACR w 48. tygodniu istotnie większe niż u pacjentów otrzymujących placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tygodniu (n = 144), odpowiedzi 30/50/70/90 w pediatrycznej skali ACR utrzymywały się przez okres do sześciu lat w fazie otwartej będącej kontynuacją badania (ang. *open label extension*, OLE) u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały okres trwania badania. Ogółem 19 pacjentów (11 w grupie wiekowej od 4 do 12 lat w chwili rozpoczęcia leczenia oraz 8 w grupie wiekowej od 13 do 17 lat w chwili rozpoczęcia leczenia) leczono przez 6 lat lub dłużej.

Na ogół odpowiedź na leczenie była lepsza i u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono przeciwciała, gdy stosowano w skojarzeniu adalimumab i MTX, w porównaniu do adalimumabu w monoterapii. Biorąc pod uwagę te wyniki, zaleca się stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z MTX lub stosowanie go w monoterapii u pacjentów, dla których MTX nie jest odpowiedni (patrz punkt 4.2).

pJIA II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym u 32 dzieci (w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg) z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wielostawowym MIZS. Pacjenci otrzymywali adalimumab 24 mg/m² pc., do maksymalnie 20 mg, co drugi tydzień, jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym, przez co najmniej 24 tygodnie. W okresie badania większość pacjentów przyjmowała równocześnie MTX, a mniej z nich informowało o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

W 12. i 24. tygodniu, gdy przeprowadzono analizę obserwowanych danych, odsetek odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR wynosił odpowiednio 93,5% i 90,0%. Odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu, wynosił

odpowiednio 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu (n = 27 z 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się do 60 tygodni w fazie OLE u pacjentów otrzymujących adalimumab przez cały ten okres. Ogółem 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6 do 17 lat), u których rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 24 mg/m² pc., do maksymalnie 40 mg, albo do grupy otrzymującej placebo; produkty podawano co drugi tydzień przez 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby nastąpiła faza otwarta (ang. *open-label*, OL), podczas której pacjentom podawano adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień, podskórnie, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby stawów zaatakowanych czynną chorobą (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i (lub) tkliwość) w okresie od początku badania do 12. tygodnia, która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej: -88,9%) w grupie otrzymującej adalimumab, w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej: -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby stawów zaatakowanych czynną chorobą utrzymywała się w fazie OL do 156. tygodnia wyłącznie u 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, którzy pozostali w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, jak liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. *tender joint count*, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. *swollen joint count*, SJC) oraz odpowiedzi 50 i 70 w pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu w skali PGA ≥ 4 [definiowana jako ogólna ocena lekarska (ang. *Physician's Global Assessment*) lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA), lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi, lub wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 albo ≥ 10 z istotnym klinicznie zajęciem twarzy, genitaliów, dłoni i/lub stóp], niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 40 mg), 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 20 mg) lub metotreksat 0,1–0,4 mg/kg mc. tygodniowo (do 25 mg). W 16. tygodniu dodatnią odpowiedź, świadczącą o skuteczności (np. PASI 75), wykazało więcej pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc., niż pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,4 mg/kg mc., co drugi tydzień, lub MTX.

Tabela 22. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży — wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	MTX^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: czysta/prawie czysta ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat

^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX

° P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI 75 i ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta”, zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i monitorowano ich pod kątem utraty kontroli choroby (tzn. pogorszenia PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów powtórnie poddano leczeniu adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień przez dodatkowe 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzedniej fazie podwójnie zaślepionej: odpowiedź na leczenie PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i ocena PGA „czysta” lub „prawie czysta” u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie otwartej badania odpowiedzi na leczenie wyrażone PASI 75 i oceną PGA „czysta” lub „prawie czysta” utrzymywały się przez dodatkowe 52 tygodnie, bez nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u pacjentów w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych pacjentów z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dzieci i młodzieży

Adalimumab oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg), u 192 pacjentów, między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChL-C (w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący). Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali odpowiadać na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

W próbie otwartej wszyscy pacjenci otrzymali w okresie indukcji dawkę zależną od masy ciała w momencie rozpoczęcia badania: pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg otrzymali 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu, pacjenci o masie ciała < 40 kg odpowiednio 80 mg i 40 mg.

W 4. tygodniu pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1, w zależności od ich aktualnej masy ciała, do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego: mała dawka lub standardowa dawka, co przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Schemat dawkowania podtrzymującego

Masa ciała pacjenta	Mała dawka	Standardowa dawka
< 40 kg	10 mg co drugi tydzień	20 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	20 mg co drugi tydzień	40 mg co drugi tydzień

Wyniki dotyczące skuteczności

Pierwszorzędnym punktem końcowym była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Odsetki remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co zdefiniowano jako zmniejszenie PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w tabeli 24. Odsetki pacjentów, u których zaprzestano stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących, przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 24. Badanie dot. ChL-C u dzieci i młodzieży — remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień N = 93	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień N = 95	Wartość p*
26. tydzień			
Remisja kliniczna	38,7%	28,4%	0,075
Odpowiedź kliniczna	59,1%	48,4%	0,073
52. tydzień			
Remisja kliniczna	33,3%	23,2%	0,100
Odpowiedź kliniczna	41,9%	28,4%	0,038

* Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

Tabela 25. Badanie dot. ChL-C u dzieci i młodzieży — zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień	Wartość p¹
Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów	N = 33	N = 38	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie stosowania leków immunomodulujących²	N = 60	N = 57	
52. tydzień	30,0%	29,8%	0,983
Remisja przetok³	N = 15	N = 21	
26. tydzień	46,7%	38,1%	0,608
52. tydzień	40,0%	23,8%	0,303

¹ Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

² Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie w 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.

³ Zdefiniowana jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w punkcie początkowym, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

W obydwu leczonych grupach w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę), w stosunku do wartości wyjściowych, wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu.

W obydwu grupach obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę, w stosunku do wartości wyjściowych, parametrów jakości życia (w tym IMPACT III).

Stu pacjentów (n = 100) z badania klinicznego w populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długookresowym otwartym badaniu kontynuacyjnym. Po 5 latach leczenia adalimumabem z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną według wskaźnika PCDAI.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u 93 pacjentów pediatrycznych

w wieku od 5 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo od 6 do 12 punktów z oceną obrazu endoskopowego od 2 do 3 punktów, potwierdzona przez centralną weryfikację badania endoskopowego), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub go nie tolerowali. Około 16% pacjentów biorących udział w badaniu było uprzednio poddanych nieskutecznemu leczeniu antagonistą TNF. Pacjentom, którzy w chwili włączenia do badania otrzymywali kortykosteroidy, zezwolono na stopniowe zmniejszanie ich dawki po upływie 4. tygodnia.

W fazie indukcyjnej badania 77 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grup otrzymujących adalimumab, podawany metodą podwójnie ślepej próby, w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu albo w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w tygodniu 0, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Po wprowadzeniu zmiany do projektu badania pozostałych 16 pacjentów włączonych do fazy indukcyjnej otrzymało w badaniu otwartym adalimumab w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

W 8. tygodniu 62 pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną według częściowej skali Mayo (ang. *Partial Mayo Score*, PMS; definiowaną jako zmniejszenie oceny według PMS o ≥ 2 punkty i $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej), zostało przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem metodą podwójnie ślepej próby w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. Przed wprowadzeniem zmiany do projektu badania 12 dodatkowym pacjentom, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną według PMS, przydzielono losowo placebo, ale nie uwzględniono ich w confirmacyjnej analizie skuteczności.

Zaostrzenie choroby definiowano jako wzrost oceny według PMS o co najmniej 3 punkty (u pacjentów z oceną według PMS od 0 do 2 w 8. tygodniu), o co najmniej 2 punkty (u pacjentów z oceną według PMS od 3 do 4 w 8. tygodniu) lub o co najmniej 1 punkt (u pacjentów z oceną według PMS od 5 do 6 w 8. tygodniu).

Pacjenci spełniający kryteria zaostrzenia choroby w 12. lub po 12. tygodniu zostali przydzieleni losowo do otrzymywania dawki reindukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) lub 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg), a następnie kontynuowali przyjmowanie odpowiednich dawek podtrzymujących.

Wyniki dotyczące skuteczności

Współistniejącymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja kliniczna według PMS (definiowana jako ocena punktowa PMS ≤ 2 oraz brak oceny > 1 dla któregoś parametru) w 8. tygodniu oraz remisja kliniczna według pełnej skali Mayo (ang. *Full Mayo Score*, FMS) (definiowana jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 oraz brak oceny > 1 dla któregoś parametru) w 52. tygodniu u pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczną według PMS w 8. tygodniu.

Wskaźniki remisji klinicznej według PMS w 8. tygodniu u pacjentów w każdej grupie leczenia indukcyjnego adalimumabem metodą podwójnie ślepej próby zostały przedstawione w tabeli 26.

Tabela 26. Remisja kliniczna według PMS w 8. tygodniu

	Adalimumab^a maksymalnie 160 mg w tygodniu 0. / placebo w 1. tygodniu N = 30	Adalimumab^{b,c} maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu N = 47
Remisja kliniczna	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w tygodniu 0, placebo w 1. tygodniu i adalimumab w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

- ^b Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
- ^c Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próby i wynoszącej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
- Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
- Uwaga 2: Uznano, że pacjenci bez danych liczbowych w 8. tygodniu nie osiągnęli punktu końcowego.

W 52. tygodniu oceniono remisję kliniczną według FMS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu, odpowiedź kliniczną według FMS (definiowaną jako zmniejszenie oceny w skali Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, gojenie się błony śluzowej (definiowane jako ocena parametru endoskopowego w skali Mayo ≤ 1) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, remisję kliniczną według FMS u pacjentów będących w remisji w 8. tygodniu oraz odsetek uczestników w remisji bez stosowania kortykosteroidów według FMS wśród odpowiadających na leczenie w 8. tygodniu. Ocenie poddano pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab metodą podwójnie ślepej próby w dawkach podtrzymujących, maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień (0,6 mg/kg mc.) i maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg mc.) (tabela 27).

Tabela 27. Wyniki skuteczności w 52. tygodniu

	Adalimumab^a maksymalnie 40 mg co drugi tydzień N = 31	Adalimumab^b maksymalnie 40 mg co tydzień N = 31
Remisja kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Wygojenie się błony śluzowej u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisja kliniczna u pozostających w remisji wg PMS w 8. tygodniu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

^a Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.

^b Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień.

^c U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy w momencie włączenia do badania.

Uwaga: Pacjentów bez danych liczbowych w 52. tygodniu lub przydzielonych losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego uznano za nieodpowiadających na leczenie w odniesieniu do punktów końcowych badania w 52. tygodniu.

Dodatkowymi eksploracyjnymi punktami końcowymi dla oceny skuteczności były odpowiedź kliniczna według pediatrycznego wskaźnika aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (definiowana jako zmniejszenie oceny według PUCAI o ≥ 20 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) oraz remisja kliniczna według PUCAI (definiowana jako wartość wskaźnika PUCAI < 10) w 8. i 52. tygodniu (tabela 28).

Tabela 28. Wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych według PUCAI

	8. tydzień	
	Adalimumab^a maksymalnie 160 mg w tygodniu 0 / placebo w 1. tygodniu N = 30	Adalimumab^{b,c} maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu N = 47
Remisja kliniczna wg PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. tydzień	
	Adalimumab^d maksymalnie 40 mg co drugi tydzień N = 31	Adalimumab^e maksymalnie 40 mg co tydzień N = 31
Remisja kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź wg PMS w 8. tygodniu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź wg PMS w 8. tygodniu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w tygodniu 0, placebo w 1. tygodniu i adalimumab w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

^b Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

^c Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próby i wynoszącej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

^d Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.

^e Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień.

Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.

Uwaga 2: Uznano, że pacjenci bez danych liczbowych w 8. tygodniu nie osiągnęli punktu końcowego.

Uwaga 3: Pacjentów bez danych liczbowych w 52. tygodniu lub przydzielonych losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego uznano za nieodpowiadających na leczenie w odniesieniu do punktów końcowych badania w 52. tygodniu.

Dwóch na sześciu pacjentów (33%) leczonych adalimumabem, którzy otrzymali leczenie reindukcyjne w okresie terapii podtrzymującej, osiągnęło odpowiedź kliniczną według FMS w 52. tygodniu.

Jakość życia

W grupach leczonych adalimumabem zaobserwowano znaczącą klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie oceny punktowej według kwestionariusza IMPACT III oraz kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i aktywności (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) dotyczącej opiekuna.

W grupach leczonych adalimumabem u pacjentów otrzymujących dużą dawkę podtrzymującą, wynoszącą maksymalnie 40 mg (0,6 mg/kg mc.) co tydzień, zaobserwowano znaczące klinicznie zwiększenie (poprawę) tempa wzrostu oraz wskaźnika masy ciała (BMI), w stosunku do wartości wyjściowych.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym, związanym z MIZS, nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni.

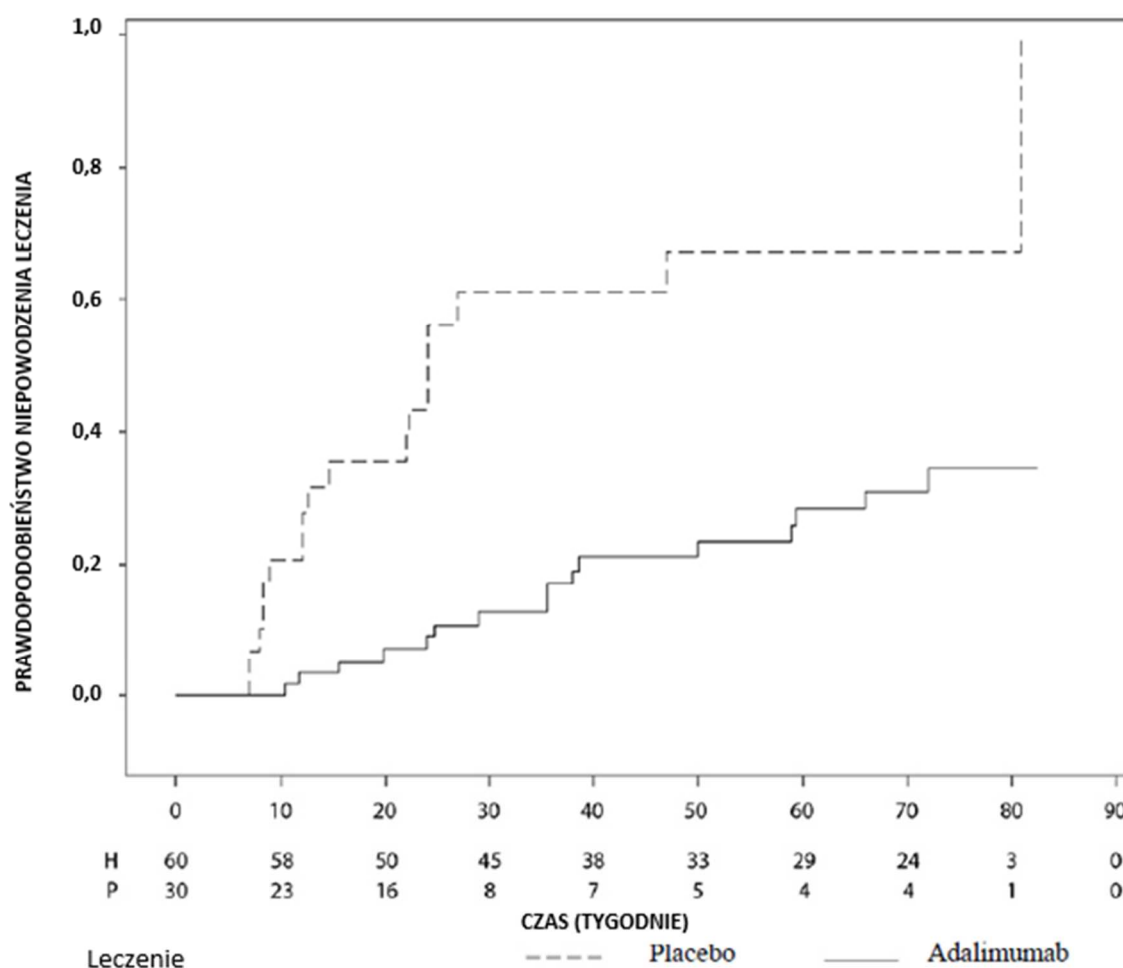
Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce 20 mg (jeśli < 30 kg), lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg), co drugi tydzień, w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia”. Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka, częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie leczenia na dłuższy okres.

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu do placebo, adalimumab, istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz rycina 2, $p < 0,0001$ na podstawie testu log-rank). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnie u uczestników otrzymujących placebo, a u uczestników leczonych adalimumabem mediana czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oszacować, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy z nich. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia, o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka [ang. *hazard ratio*, HR = 0,25 (95% CI: 0,12, 0,49)].

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym dotyczącym zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży



Uwaga: P = placebo (liczba zagrożonych pacjentów); H = adalimumab (liczba zagrożonych pacjentów)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) w wieku od 4 do 17 lat średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV – współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z wielostawowym MIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24 mg/m² pc., średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, po podawaniu dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24 tygodniu) wyniosły $8,8 \pm 6,6$ µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $11,8 \pm 4,3$ µg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) średnie $\pm$ SD minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV).

Ekspozycję na adalimumab u młodzieży z HS określano stosując modelowanie populacyjne i symulację w oparciu o farmakokinetykę adalimumabu w różnych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczycy u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych). Zalecany schemat dawkowania w HS u młodzieży, to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ masa ciała może wpływać na ekspozycję na adalimumab, u młodzieży z większą masą ciała i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zastosowanie dawki zalecanej dla dorosłych, to jest 40 mg raz w tygodniu.

U pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChL-C, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień), w zależności od masy ciała. Średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u pacjentów o masie ciała < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły $9,5 \pm 5,6$ µg/ml w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz $3,5 \pm 2,2$ µg/ml w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie raz w tygodniu, średnie ($\pm$ SD) stężenia adalimumabu w 52. tygodniu wynosiły $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg co tydzień) oraz $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg co tydzień).

Po podskórnym podaniu dawki, zależnej od masy ciała, wynoszącej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego średnie

minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło $5,01 \pm 3,28$ µg/ml. W przypadku pacjentów otrzymujących 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło $15,7 \pm 5,60$ µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka określano stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i symulację w oparciu o farmakokinetykę w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczycy u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Nie ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku niestosowania metotreksatu dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z MIZS (WMIZS i ERA) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu, a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniem adalimumabu a skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i PGA odpowiednio „czysta” lub „prawie czysta”. Odpowiedzi PASI 75 i PGA „czysta” lub „prawie czysta” zwiększały się wraz ze zwiększaniem się stężeń adalimumabu w obydwu przypadkach przy podobnej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5 µg/ml (95% CI odpowiednio 0,4-47,6 i 1,9-10,5).

Dorośli

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach od podania. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (VSS) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło od 31% do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podawaniu podskórnym adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano jednocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano jednocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym zwiększało się, w przybliżeniu, proporcjonalnie do dawki.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 µg/ml w okresie stosowania adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych po podaniu dawki 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, w 2. i 4. tygodniu osiągnięto stężenia minimalne (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy wynoszące w przybliżeniu 7 do 8 µg/ml. Podczas stosowania adalimumabu 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym w tygodniach 12. do 36. łącznie wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące w przybliżeniu 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące w przybliżeniu 12 µg/ml. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień, obserwowano średnie stężenia minimalne w stanie stacjonarnym wynoszące w przybliżeniu 7 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 1 tygodnia, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Farmakokinetyczne i farmakokinetyczno/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja populacji przewidywały porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C i WZJG).

Eliminacja

Populacyjne analizy farmakokinetyki uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu adalimumabu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. anti-adalimumab antibodies, AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA.

Niewydolność wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano ani badań potencjalnego działania rakotwórczego, ani standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz powstawanie neutralizujących przeciwciał u tego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Wersenian disodowy dwuwodny
L-metionina
Polisorbat 80

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pojedyncza fiołka z produktem Amsparity może być przechowywana w temperaturze maksymalnie 30°C przez okres do 30 dni. Fiolkę należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 30 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce do jednorazowego użytku (szkło typu I), z gumowym korkiem, aluminiowym pierścieniem, z zamknięciem typu „flip-off”.

1 opakowanie zawiera 2 pudełka. W każdym pudełku:

1 fiołka (0,8 ml jałowego roztworu), 1 pusta jałowa strzykawka, 1 igła, 1 nasadka na fiolkę i 2 gaziki nasączone alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1415/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera 0,16 mg polisorbatu 80 w każdej jednodawkowej ampułko-strzykawce i każdym jednodawkowym wstrzykiwaczu o pojemności 0,8 ml, co odpowiada stężeniu 0,2 mg/ml polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty, bezbarwny do bardzo jasnobrązowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Amsparity w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt Amsparity można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że adalimumab stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt Amsparity w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD, ang. Disease-modifying anti-rheumatic drug) okazała się niewystarczająca. Produkt Amsparity można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy nie było ono tolerowane (patrz punkt 5.1).

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Wykazano, że adalimumab zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby (patrz punkt 5.1) oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (ang. hidradenitis suppurativa, HS) (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Choroby Leśniowskiego-Crohna

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i (lub) 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego rodzaju leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Produkt Amsparity jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy jest ono nietolerowane, lub u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Amsparity powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Amsparity jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity skonsultowali

się z odpowiednim lekarzem specjalistą (patrz punkt 4.4). Pacjenci leczeni produktem Amsparity powinni otrzymać „Kartę przypominającą dla pacjenta”.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania iniekcji pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Amsparity, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Amsparity należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Amsparity dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Amsparity należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem Amsparity można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami modyfikującymi przebieg choroby, patrz punkty 4.4 i 5.1.

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Amsparity w dawce 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, u którego nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w tym okresie.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Przerwanie podawania leku

Może być konieczne przerwanie podawania leku, np. przed zabiegiem chirurgicznym lub jeśli wystąpi ciężkie zakażenie. Z dostępnych danych wynika, że wznowienie podawania adalimumabu po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej spowodowało taką samą odpowiedź kliniczną, a profil bezpieczeństwa był podobny jak w okresie przed przerwaniem podawania leku.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Amsparity dla pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, u którego nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w tym okresie.

Łuszczyca

Zalecana dawka produktu Amsparity u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja leczenia przez dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, u którego nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem Amsparity w dawce 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem tego produktu w dawce 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1). W przypadku osiągnięcia wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień, dawkę można następnie zmniejszyć do 40 mg co drugi tydzień.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Zalecany schemat dawkowania produktu Amsparity u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) to początkowo 160 mg w 1. Dniu (podawane jako cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie po dwóch tygodniach 80 mg w 15. dniu (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg podawane jednego dnia). Po dwóch tygodniach (29. dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Amsparity można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Amsparity pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu Amsparity 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią (patrz punkt 5.1).

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Amsparity w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Amsparity, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie rozpocząć podawanie produktu Amsparity. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U niektórych pacjentów, którzy wykazują zmniejszenie odpowiedzi na leczenie dawką 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg produktu Amsparity co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia, może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Zalecana dawka produktu Amsparity w schemacie leczenia indukcyjnego dla dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodzącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U niektórych pacjentów, którzy wykazują zmniejszenie odpowiedzi na leczenie dawką 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg produktu Amsparity co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2-8 tygodni leczenia. Nie zaleca się kontynuacji leczenia produktem Amsparity u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi w tym okresie czasu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Zalecana dawka produktu Amsparity u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia wyłącznie produktem Amsparity jest ograniczone. Leczenie produktem Amsparity można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Amsparity dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania adalimumabu w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat

Zalecana dawka produktu Amsparity dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku od 2 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 1). Produkt Amsparity podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1. Dawka produktu Amsparity u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
10 kg do < 30 kg	20 mg co drugi tydzień
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, u którego nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w tym okresie.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Zalecana dawka produktu Amsparity dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku od 6 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 2). Produkt Amsparity podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka produktu Amsparity u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
15 kg do < 30 kg	20 mg co drugi tydzień
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku poniżej 6 lat.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Łuszczycowe zapalenie stawów i osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Stosowanie adalimumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity dla pacjentów z łuszczycą zwyczajną w wieku od 4 lat do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 3). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 3. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
15 kg do < 30 kg	Dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 20 mg podawane co drugi tydzień
≥ 30 kg	Dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg podawane co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja leczenia przez dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Jeśli wskazane jest powtórne leczenie produktem Amsparity, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i czasu trwania leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) oceniano przez średnio 13 miesięcy.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży (w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg)

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie adalimumabu u tych pacjentów ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Amsparity to 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na produkt Amsparity w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Amsparity można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Amsparity pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można w późniejszym czasie powtórnie włączyć produkt Amsparity.

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią (patrz dane dotyczące dorosłych pacjentów w punkcie 5.1).

Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 4). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 4. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia
< 40 kg	40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu	20 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu	40 mg co drugi tydzień

U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, może być korzystne zwiększenie dawkowania:

- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie do 12. tygodnia.

Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w wieku od 6 do 17 lat, ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 5). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 5. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca, począwszy od 4. tygodnia*
< 40 kg	80 mg w tygodniu 0 (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu) oraz 40 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 40 mg)	40 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	160 mg w tygodniu 0 (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu)	80 mg co drugi tydzień

* Pacjenci pediatryczni, którzy ukończyli 18 lat podczas leczenia produktem Amsparity, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką podtrzymującą.

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż 8 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali oznak odpowiedzi na leczenie w tym okresie.

Stosowanie produktu Amsparity u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach, w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka w wieku od 2 lat w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 6). Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

W zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu adalimumabem bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

Tabela 6. Dawka produktu Amsparity u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
< 30 kg	20 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem
≥ 30 kg	40 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem

Rozpoczynając leczenie produktem Amsparity, dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów < 30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać na jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej produktu Amsparity u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Amsparity może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Sposób podawania

Produkt Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Produkt Amsparity jest dostępny w innych dawkach i postaciach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnej obserwacji pod kątem zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Amsparity. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować obserwację.

Leczenia produktem Amsparity nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Amsparity (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Amsparity wystąpi nowe zakażenie, należy uważnie monitorować i poddać pełnej ocenie diagnostycznej. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Amsparity należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Amsparity u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie Pneumocystis.

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Zgłaszano przypadki hospitalizacji lub zgonu w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano przypadki gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowań na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badania powinny objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie przypominającej dla pacjenta”. Lekarze przepisujący lek powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Amsparity (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Amsparity należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu Amsparity należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Amsparity lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność i (lub) nacieki w płucach lub inna poważna

choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Amsparity. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF, w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Amsparity, należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Amsparity i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Amsparity u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Amsparity, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Amsparity oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych rzadko obserwowano ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. W badaniach klinicznych niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu Amsparity i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych adalimumabem nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin ani zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia $\leq$ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych wystąpiły podczas stosowania adalimumabu u młodych dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i adalimumabu. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Amsparity (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie adalimumabu u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Amsparity. Zgłaszano przypadki czerniaka i raka z komórek Merkla u pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie innego antagonisty TNF, infliksymabu, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgłaszano więcej przypadków nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinienia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, należy poddawać badaniom w kierunku dysplazji w regularnych odstępach czasu przed leczeniem i przez cały okres choroby. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

Zgłaszano rzadkie przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Amsparity należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Amsparity u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest danych odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Zgłaszano również przypadki pogorszenia zastoinowej niewydolności serca u pacjentów otrzymujących adalimumab. Należy zachować ostrożność stosując produkt Amsparity u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Stosowanie produktu Amsparity jest przeciwwskazane w niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Amsparity u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Amsparity może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Amsparity u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Amsparity (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARD (np. anakinrą i abataceptem) ani innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Doświadczenie związane z bezpieczeństwem zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Amsparity należy poddać dokładnej obserwacji pod kątem zakażeń oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że adalimumab nie nasila zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Polisorbat

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 80. Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera 0,16 mg polisorbatu 80 w każdej jednodawkowej ampułko-strzykawce i każdym jednodawkowym wstrzykiwaczu o pojemności 0,8 ml, co odpowiada stężeniu 0,2 mg/ml polisorbatu 80. Polisorbat 80 może powodować reakcje nadwrażliwości.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce 0,8 ml, co oznacza że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczykowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy adalimumab podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie adalimumabu bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Amsparity i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF”).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Amsparity i abataceptu (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF”).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Amsparity.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2100) prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu, w czasie których stosowano adalimumab, w tym ponad 1500 ciąż, w czasie których stosowano adalimumab w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Do prospektywnych rejestrów kohortowych włączono 257 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) leczonych adalimumabem przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChL-C nieleczonych adalimumabem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego, żywego noworodka z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z ChL-C leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChL-C (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice bazowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChL-C. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie raportowano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ ograniczenia metodologiczne badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności ani działania teratogennego. Nie są dostępne niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNF α adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Adalimumab należy stosować w okresie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka kobiecego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku kobiecym w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie białka immunoglobuliny G przechodzą wewnątrzjelitową proteolizę i mają niską biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt Amsparity może być stosowany u kobiet w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Adalimumab może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu Amsparity wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub dłużej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak adalimumab, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu zgłaszano również przypadki zakażeń powodujących zgon i zagrażających życiu (w tym posocznicy, zakażeń oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworów złośliwych (w tym białaczki, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Zgłaszano również przypadki ciężkich zaburzeń hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich zgłoszenia rzadkich przypadków pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłoszenia przypadków toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Na ogół typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli 7 poniżej działania niepożądane uszeregowano wg układów i narządów i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie „Układ/narząd” oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 7. Działania niepożądane

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycy i grypa), zakażenia jelit (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i pępka), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
	Niezbyt często	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Często	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
	Niezbyt często	Chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak**
	Rzadko	Białaczka ¹
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy ¹ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹ , mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	Często	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
	Niezbyt często	Samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	Pancytopenia
Zaburzenia układu odpornościowego*	Często	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	Sarkoidoza ¹ , zapalenie naczyń
	Rzadko	Anafilaksja ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów
	Często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
	Niezbyt często	Udar mózgu ¹ , drżenia mięśniowe, neuropatia
	Rzadko	Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹
Zaburzenia oka	Często	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
	Niezbyt często	Podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Głuchota, szumy uszne
Zaburzenia serca*	Często	Tachykardia
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego ¹ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca
	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiał
	Niezbyt często	Tętniak aorty, niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*	Często	Astma, duszność, kaszel
	Niezbyt często	Zator tętnicy płucnej ¹ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹
	Rzadko	Zwłóknienie płuc ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności i wymioty
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy
	Rzadko	Perforacja jelita ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B ¹ , autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby ¹

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) ¹ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹ , świąd
	Niezbyt często	Poty nocne, blizna
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy ¹ , zespół Stevensa-Johnsona ¹ , obrzęk naczynioruchowy ¹ , zapalenie naczyń skóry ¹ , liszajowate zmiany skórne ¹
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
	Niezbyt często	Rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy
	Rzadko	Zespół toczniopodobny ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, krwiomocz
	Niezbyt często	Oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Bardzo często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹
	Niezbyt często	Zapalenie

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne*	Często	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Częstość nieznana	zwiększenie masy ciała ²
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zaburzenia gojenia

* dodatkowe informacje znaleźć można w punktach 4.3, 4.4 i 4.8

** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

¹ w tym dane z doniesień spontanicznych

² W okresie leczenia trwającego 4–6 miesięcy w przypadku adalimumabu średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej wynosiła 0,3–1,0 kg we wskazaniach do stosowania u osób dorosłych, a w przypadku placebo (minus) -0,4–0,4 kg. W długotrwałych badaniach przedłużonych ze średnim czasem narażenia wynoszącym około 1–2 lat i bez grupy kontrolnej, obserwowano też zwiększenie masy ciała o 5–6 kg, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm warunkujący to działanie nie jest w pełni wyjaśniony, ale może mieć związek z przeciwzapalnym działaniem adalimumabu.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) leczonych adalimumabem raz w tygodniu był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, leczonych adalimumabem co drugi tydzień, był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia [rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk] w porównaniu do 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

Zakażenia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie adalimumabu po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania poważnych zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko), łącznie ze zgłoszeniami przypadków gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz inwazyjnych zakażeń oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydiodomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów pediatrycznych podczas badań klinicznych po zastosowaniu adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych), gdzie narażenie wynosiło 655,6 pacjentolat. Ponadto nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 192 pacjentów podczas badań klinicznych adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, gdzie narażenie wynosiło 498,1 pacjentolat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy narażeniu wynoszącym 80,0 pacjentolat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 93 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjentolat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego adalimumabu u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie narażenie wynosiło 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych adalimumabu u dorosłych, trwających co najmniej 12 tygodni u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacjentolat u 5291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacjentolat u 3444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiące u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Wśród tych raków skóry współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacjentolat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spontanicznie zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosił około 2,7 na 1000 pacjentolat. Spontanicznie zgłaszane współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwiała

W badaniach klinicznych I–V dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów analizowano próbki surowicy pobrane od pacjentów w wielu punktach czasowych. W badaniach tych u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania, stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch z 3441 pacjentów leczonych adalimumabem we wszystkich badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczykowego zapalenia stawów wystąpiły objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek ani objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczykowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,6% pacjentów z grup kontrolnych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 6,1% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,3% pacjentów z grup kontrolnych. W większości przypadków zwiększenie aktywności AlAT obserwowano podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu. W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów nie odnotowano zwiększenia aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,9% pacjentów z grup kontrolnych.

W badaniu fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W okresie do 52 tygodni leczenia zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 wyjściowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z łuszczyką zwyczajną (plackowatą), gdzie okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,8% pacjentów z grup kontrolnych.

W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczyką zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawki początkowe 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu, a następnie począwszy od 4. tygodnia 40 mg co tydzień) u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w okresie kontrolnym trwającym od 12 do 16 tygodnia zwiększenie aktywności AlAT > 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 0,3% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6% pacjentów z grup kontrolnych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień) u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, w okresie do 80 tygodni, z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni, u pacjentów leczonych adalimumabem i pacjentów leczonych produktem porównywanym zwiększenie aktywności ALAT $\geq 3 \times$ górnej granicy normy wystąpiło odpowiednio u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów z grup kontrolnych.

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N = 93), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (N = 31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień (N = 32), podawanych po dawkach indukcyjnych, zależnych od masy ciała, wynoszących 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N = 63) lub po dawkach indukcyjnych 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w tygodniu 0, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N = 30), zwiększenie aktywności ALAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło u 1,1% (1/93) pacjentów.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach pacjenci ze zwiększoną aktywnością ALAT nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, takich jak zapalenie wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym adalimumabem i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu do stosowania adalimumabu w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W trakcie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż zalecana dawka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α). Kod ATC: L04AB04

Amsparity jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 z wartością IC_{50} wynoszącą 0,1-0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych. Po podaniu adalimumabu zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Po leczeniu adalimumabem obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF α . Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Adalimumab oceniono w badaniach klinicznych u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy.

W badaniu I dotyczącym RZS oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie od 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg adalimumabu lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II dotyczącym RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby. Podawano im adalimumab w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub adalimumab co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nieotrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

W badaniu III dotyczącym RZS oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat, u których metotreksat w dawce 12,5 do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu w dawce 10 mg co tydzień. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga grupa otrzymywała adalimumab w dawce 20 mg co tydzień przez 52 tygodnie.

Trzecia grupa otrzymywała adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia 457 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie adalimumabu w dawce 40 mg/MTX co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniu IV dotyczącym RZS u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci albo nigdy nie przyjmowali innych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg adalimumabu lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V dotyczącym RZS oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem, adalimumabem w monoterapii w dawce 40 mg co drugi tydzień oraz metotreksatem w monoterapii w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia 497 pacjentów włączono do fazy otwartej stanowiącej kontynuację badania, w której podawano adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III dotyczących RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV dotyczącym RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali AcR w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V dotyczącym RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V dotyczących RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III dotyczącym RZS były również zmiany w jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

W badaniach I, II i III dotyczących RZS odsetek pacjentów leczonych adalimumabem, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Badanie I dot. RZS ^{a**}		Badanie II dot. RZS ^{a**}		Badanie III dot. RZS ^{a**}	
	Placebo / MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo / MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 miesięcy	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 Miesięcy	nd.	nd.	nd.	nd.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 Miesięcy	nd.	nd.	nd.	nd.	9,5%	41,5%

Odpowiedź ż	Badanie I dot. RZS ^{a**}		Badanie II dot. RZS ^{a**}		Badanie III dot. RZS ^{a**}	
	Placebo / MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo / MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 70						
6 miesiące	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 Miesiące	nd.	nd.	nd.	nd.	4,5%	23,2%

^a Badanie I dotyczące RZS w 24. tygodniu, badanie II dotyczące RZS w 26. tygodniu, badanie III dotyczące RZS w 24. i 52. tygodniu

^b adalimumab w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

^{**} p < 0,01; adalimumab w porównaniu do placebo

W badaniach I-IV dotyczących RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, wskaźnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)] poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III dotyczącym RZS poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

W fazie otwartej stanowiącej przedłużenie badania III dotyczącego RZS u większości pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w skali ACR odpowiedź ta utrzymywała się podczas obserwacji prowadzonej przez okres do 10 lat. 114 z 207 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 5 lat. U 86 spośród tych pacjentów (75,4%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 72 pacjentów (63,2%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 41 pacjentów (36%) – odpowiedź 70 w skali ACR. 81 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. U 64 spośród tych pacjentów (79,0%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 56 pacjentów (69,1%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 43 pacjentów (53,1%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W badaniu IV dotyczącym RZS odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych adalimumabem plus standardowe leczenie była istotnie statystycznie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo plus standardowe leczenie (p < 0,001).

W badaniach I-IV dotyczących RZS pacjenci leczeni adalimumabem osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu do grupy otrzymującej placebo już po tygodniu lub dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

W badaniu V dotyczącym RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem Zaskutkowało w 52. tygodniu szybszą i istotnie lepszą odpowiedzią na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii oraz adalimumab stosowany w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz tabela 9).

Tabela 9. Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V dot. RZS (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab / MT X n = 268	Wartość p ^a	Wartość p ^b	Wartość p ^c
ACR 20						
52. tydzień	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. tydzień	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. tydzień	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317

Odpowiedź	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab / MTX X n = 268	Wartość p ^a	Wartość p ^b	Wartość p ^c
104. tydzień	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. tydzień	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. tydzień	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^a wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^b wartość p z porównania parami z zastosowaniem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^c wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V dotyczącego RZS odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. 170 z 542 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. U 154 spośród tych pacjentów (90,6%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 127 pacjentów (74,7%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 102 pacjentów (60,0%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 (CRP) < 2,6] w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab w monoterapii. Leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i adalimumabu w monoterapii ($p < 0,001$) w odniesieniu do osiągnięcia małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$). Z 342 uczestników badania, którzy pierwotnie zostali przydzieleni losowo do grupy leczonej adalimumabem w monoterapii lub grupy leczonej adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem, a następnie włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Na podstawie zgłoszeń 109 (63,7%) spośród tych uczestników pozostawało w remisji choroby po upływie 10 lat.

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III dotyczącym RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych adalimumabem wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score, TSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni adalimumabem i metotreksatem wykazali w badaniu radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz tabela 10).

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby będącym kontynuacją badania III dotyczącego RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w podgrupie pacjentów. Po 8 latach 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień poddano ocenie radiologicznej. 48 spośród tych pacjentów nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień poddano ocenie radiologicznej. 40 spośród tych pacjentów nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 10. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III w RZS

	Placebo /MTX ^a	Adalimumab/MTX w dawce 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95% przedział ufności ^b)	Wartość p
Całkowita skala Sharpa	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Skala oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Skala oceny ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i adalimumabem

^c na podstawie analizy rang

^d zwężenie szpar stawowych

W badaniu V dotyczącym RZS strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz tabela 11).

Tabela 11. Średnie zmiany w badaniu Radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V dot. RZS

	Metotreksat n = 257 (95% przedział ufności)	Adalimumab n = 274 (95% przedział ufności)	Adalimumab / MTX n = 268 (95% przedział ufności)	wartość p ^a	wartość p ^b	wartość p ^c
Całkowita skala	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala oceny nadżerek	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Skala oceny	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^b wartość p z porównania parami z zastosowaniem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^c wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann’a i Whitney’a leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez postępu choroby (zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej zmodyfikowanej wg całkowitej skali Sharpa wynosząca $\leq 0,5$) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu do stosowania metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, $p < 0,001$) i adalimumabu w monoterapii (odpowiednio 50,7%, $p < 0,002$ i 44,5%, $p < 0,001$).

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS, w 10. roku średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowych wg zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym pierwotnie losowo przydzielono odpowiednio leczenie metotreksatem w monoterapii, leczenie adalimumabem w monoterapii oraz leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i stan czynnościowy

Związaną ze stanem zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano za pomocą wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. Health Assessment Questionnaire,

HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III dotyczącym RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach skutkowały w 6. miesiącu istotną statystycznie większą poprawą wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III dotyczącym RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (ang. Short Form Health Survey, SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania adalimumabu uzyskana we wszystkich czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (ang. Physical Component Summary, PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i vitalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej wg punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV dotyczące RZS).

W badaniu III dotyczącym RZS, prowadzonym metodą otwartej próby, u większości pacjentów, którzy osiągnęli poprawę stanu czynnościowego i kontynuowali leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia Mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V dotyczącym RZS poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i adalimumabu w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowalająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie lekami modyfikującymi przebieg choroby, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania ($n = 215$, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nieodpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu I dotyczącym ZZSK z udziałem 315 pacjentów wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (tabela 12).

Tabela 12. Odpowiedzi skuteczności w badaniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo — badanie I dot. ZZSK — zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych

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

***, ** Statystycznie istotne, gdy $p < 0,001$, $< 0,01$ dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

^a Oceny w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

^b BASDAI = wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

Podobne tendencje (nie wszystkie istotne statystycznie) obserwowano w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym II dotyczącym ZZSK z podwójnie ślepą próbą u 82 dorosłych pacjentów z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych (nr-axSpA). Badanie nr-axSpA I oceniało pacjentów z aktywną nr-axSpA. Badanie nr-axSpA II było badaniem wycofania leczenia u pacjentów z aktywną nr-axSpA, którzy osiągnęli remisję podczas leczenia adalimumabem w fazie otwartej badania.

Badanie nr-axSpA I

W badaniu nr-axSpA I adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień oceniano u 185 pacjentów w randomizowanym, trwającym 12 tygodni, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów z aktywną nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] wynosiła 6,4 dla pacjentów adalimumabem i 6,5 dla pacjentów otrzymujących placebo), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 1 NLPZ lub nietolerancję ≥ 1 NLPZ lub występowało u nich przeciwwskazanie do stosowania NLPZ.

W chwili włączenia do badania 33 (18%) z tych pacjentów leczono równocześnie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, a 146 (79%) pacjentów NLPZ. Po okresie

podwójnie ślepej próby nastąpił okres badania otwartego, podczas którego pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień podskórnie przez dodatkowo do 144 tygodni. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo (tabela 13).

Tabela 13. Skuteczność odpowiedzi w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA I

Podwójnie ślepa próba Odpowiedź w 12. tygodniu	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS częściowa remisja	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS nieaktywna choroba	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h badanie NMR stawów krzyżowo-biodrowych ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC badanie NMR kręgosłupa ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Oceny w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of SpondyloArthritis International Society)

^b BASDAI = wskaźnik aktywności zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^c ASDAS = skala aktywności w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej

^e n = 91 placebo i n = 87 adalimumab

^f hs-CRP = wysoko czułe białko C-reaktywne (mg/l) (ang. high sensitivity C-Reactive Protein)

^g n = 73 placebo i n = 70 adalimumab

^h SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo i adalimumab

^j n = 82 placebo i n = 85 adalimumab

***, **, * Różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001, < 0,01 i < 0,05 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych utrzymywała się podczas leczenia adalimumabem do 156. tygodnia włącznie.

Zahamowanie procesu zapalnego

Istotna poprawa objawów przedmiotowych zapalenia mierzona stężeniem hs-CRP oraz w badaniu metodą rezonansu magnetycznego zarówno stawów krzyżowo-biodrowych, jak i kręgosłupa utrzymywała się u pacjentów leczonych adalimumabem do odpowiednio 156. i 104. tygodnia włącznie.

Jakość życia i stan czynnościowy

Zależną od stanu zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano stosując kwestionariusze HAQ-S (ang. *Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies* – kwestionariusz oceny zdrowia w spondyloartropatiach) i SF-36 (ang. *Short Form* – skrócony formularz). Biorąc pod uwagę okres od początku badania do 12. tygodnia, stosowanie adalimumabu dało istotnie większą poprawę, w porównaniu do placebo, w całkowitej ocenie punktowej HAQ-S i ocenie punktowej składowej fizycznej (PCS, ang. *Physical Component Score*) kwestionariusza SF-36. Poprawa związanej ze zdrowiem jakości życia i stanu czynnościowego utrzymywała się w otwartym badaniu kontynuacyjnym do 156. tygodnia włącznie.

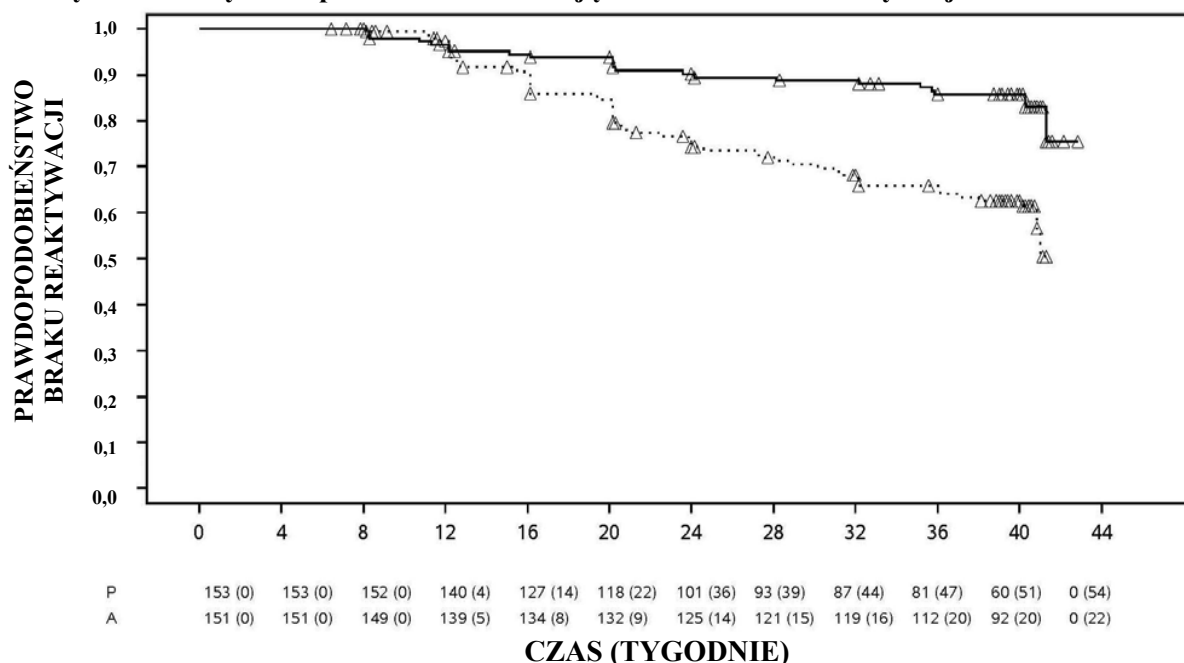
Badanie nr-axSpA II

673 pacjentów z aktywną nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [BASDAI] wynosiła 7,0), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancję, lub występowało u nich przeciwwskazanie do stosowania NLPZ, zostało włączonych do fazy otwartej badania nr-axSpA II, podczas którego otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 28 tygodni.

U pacjentów tych występowały także obiektywne dowody zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub kręgosłupa w badaniu NMR lub podwyższony poziom hs-CRP. Pacjenci, którzy osiągnęli trwałą remisję przez co najmniej 12 tygodni ($N = 305$) ($ASDAS < 1,3$ w tygodniu 16, 20, 24 i 28) podczas fazy otwartej badania, zostali następnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kontynuację leczenia adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień ($N = 152$) lub placebo ($N = 153$) przez dodatkowe 40 tygodni w kontrolowanym placebo okresie z podwójnie ślepą próbą (całkowity czas trwania badania wynosił 68 tygodni). Pacjenci, u których wystąpiła reaktywacja choroby w okresie badania z podwójnie ślepą próbą, mogli stosować adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień w leczeniu ratunkowym przez co najmniej 12 tygodni.

Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów bez reaktywacji w 68 tygodniu badania. Reaktywacja była definiowana jako $ASDAS \geq 2,1$ przez dwie kolejne wizyty w odstępie czterech tygodni. W porównaniu z placebo, większy odsetek pacjentów przyjmujących adalimumab nie wykazywał reaktywacji choroby w fazie badania z podwójnie ślepą próbą (70,4% w porównaniu z 47,1%, $p < 0,001$) (Rycina 1).

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do braku reaktywacji w badaniu nr-axSpA II



Leczenie — — Placebo — Adalimumab Δ Cenzurowanie
 Uwaga: P = Placebo [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)]; A = Adalimumab [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)].

65 spośród 68 pacjentów przydzielonych do grupy wycofania z leczenia, u których wystąpiła reaktywacja choroby, ukończyło 12 tygodni leczenia ratunkowego adalimumabem, z czego 37 (56,9%) ponownie osiągnęło remisję ($ASDAS < 1,3$) po 12 tygodniach wznowienia leczenia otwartego.

W 68. tygodniu pacjenci otrzymujący kontynuację leczenia adalimumabem wykazali istotną statystycznie większą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA w porównaniu do pacjentów przydzielonych do wycofania z leczenia w okresie podwójnie ślepej próby (tabela 14).

Tabela 14. Skuteczność odpowiedzi w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA II

Odpowiedź uzyskana w okresie prowadzenia badania metodą podwójnie ślepej próby w 68. tygodniu	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a częściowa remisja	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c nieaktywna choroba	33,3%	57,2%***
Częściowa reaktywacja ^d	64,1%	40,8%***

^a Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of SpondyloArthritis International Society)

^b Wartość wyjściowa definiowana jako wartość wyjściowa w fazie otwartej badania, w której pacjenci mieli aktywną chorobę.

^c ASDAS = skala aktywności w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d Częściowa reaktywacja definiowana jako ASDAS $\geq$ 1,3 ale $<$ 2,1 przez 2 kolejne wizyty.

***, ** Różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio $<$ 0,001 i $<$ 0,01 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Stosowanie adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień badano u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badania I i II dotyczące ŁZS. W badaniu I dotyczącym ŁZS, trwającym 24 tygodnie, leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% z tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu II dotyczącym ŁZS, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby. Po zakończeniu obydwu badań 383 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, będącego ich przedłużeniem, w którym podawano adalimumab 40 mg co drugi tydzień.

Brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność adalimumabu u pacjentów z artropatią łuszczykową przypominającą zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa ze względu na małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.

Tabela 15. Odpowiedź w skali ACR w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Badanie I dot. ŁZS		Badanie II dot. ŁZS	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
12. tydzień	14%	58%***	16%	39%*
24. tydzień	15%	57%***	nd.	nd.
ACR 50				
12. tydzień	4%	36%***	2%	25%***
24. tydzień	6%	39%***	nd.	nd.
ACR 70				
12. tydzień	1%	20%***	0%	14%*
24. tydzień	1%	23%***	nd.	nd.

*** p $<$ 0,001 dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo

* p $<$ 0,05 dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo

nd. — nie dotyczy

W badaniu I dotyczącym ŁZS odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W będącym jego przedłużeniem badaniu prowadzonym metodą otwartej próby odpowiedzi w skali ACR utrzymywały się przez okres do 136 tygodni.

Zmiany radiologiczne oceniano w badaniach dotyczących łuszczykowego zapalenia stawów. Zdjęcia rtg dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano w punkcie wyjściowym i w 24. tygodniu w czasie badania metodą podwójnie ślepej próby, gdy pacjenci otrzymywali adalimumab lub placebo oraz w 48. tygodniu, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w otwartej próbie. Stosowano zmodyfikowaną całkowitą skalę Sharpa (ang. modified Total Sharp Score – mTSS), która obejmowała dystalne stawy międzypaliczkowe (tzn. nie była taka sama jak skala TSS stosowana w ocenie reumatoidalnego zapalenia stawów).

Leczenie adalimumabem w porównaniu z placebo zmniejszyło szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów mierzoną zmianą w stosunku do wartości wyjściowej mTSS (średnia $\pm$ SD), która wynosiła $0,8 \pm 2,5$ w grupie otrzymującej placebo (w 24. tygodniu) w porównaniu do $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) w grupie otrzymującej adalimumab (w 48. tygodniu).

Spośród uczestników leczonych adalimumabem bez wykazanego radiologicznie postępu choroby od oceny wyjściowej do 48. tygodnia ($n = 102$), u 84% uczestników nadal nie wykazywało postępu choroby w ocenie radiologicznej do 144. tygodnia leczenia łącznie. W 24. tygodniu pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotną statystycznie poprawę stanu czynnościowego, ocenianą przy pomocy HAQ oraz „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36), w porównaniu do placebo. Poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się podczas kontynuacji badania metodą otwartej próby do 136. tygodnia.

Łuszczyca

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczyką zwyczajną (plackowatą) (zmienione chorobowo $\geq 10\%$ powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczyki PASI ≥ 12 lub ≥ 10), którzy byli kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii w randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. 73% pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II dotyczących łuszczyki zostało poddanych uprzednio leczeniu systemowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczyką zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze współistniejącą łuszczyką dłoni i (lub) stóp, którzy byli kandydatami do leczenia systemowego w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie III dotyczące łuszczyki).

W badaniu I dotyczącym łuszczyki (REVEAL) oceniano 1212 pacjentów w trzech okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa wyniku punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej), przechodzili do okresu B i w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła $\geq$ PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „umiarkowanej” (53% uczestników) przez „ciężką” (41%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

W badaniu II dotyczącym łuszczyki (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu w porównaniu z metotreksatem i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo, metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia tak, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg, lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Brak dostępnych danych porównujących adalimumab i metotreksat w okresie dłuższym

niż 16 tygodni leczenia. U pacjentów otrzymujących metotreksat, którzy wykazali odpowiedź $\geq$ PASI 50 w 8. i (lub) 12. tygodniu, nie zwiększano dawki. We wszystkich leczonych grupach średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „łagodnej” (< 1%) przez „umiarkowaną” (48%) i „ciężką” (46%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III dotyczących łuszczycy mogli zostać włączeni do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, w którym adalimumab podawano przez co najmniej 108 dodatkowych tygodni.

W badaniach I i II dotyczących łuszczycy pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz tabele 16 i 17).

Tabela 16. Badanie I dot. łuszczycy (REVEAL) — wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: czysta/prawie czysta	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany dla ośrodków

^b $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu do placebo

Tabela 17. Badanie II dot. łuszczycy (CHAMPION) — wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: czysta/prawie czysta	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu do placebo

^b $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu do metotreksatu

^c $p < 0,01$; adalimumab w porównaniu do placebo

^d $p < 0,05$; adalimumab w porównaniu do metotreksatu

W badaniu I dotyczącym łuszczycy u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, w porównaniu do 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, $p < 0,001$, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie” (wynik PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym wzrostem wyniku PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną odpowiedź na leczenie” po powtórным losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do badania prowadzonego metodą otwartej próby, 38% (25/66) i 55% (36/66) pacjentów odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, którzy w 16. i 33. tygodniu wykazali odpowiedź na leczenie PASI 75, otrzymywało nieprzerwane leczenie adalimumabem przez 52 tygodnie w ramach badania I dotyczącego łuszczycy, a następnie kontynuowało leczenie w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. U tych pacjentów po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160

tygodni) odsetki odpowiedzi na leczenie PASI 75 i PGA określana jako „czysta” lub „prawie czysta” wynosiły odpowiednio 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za nieodpowiadających na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności leczenia albo u których konieczne było znaczne zwiększenie dawki, wykazała że odsetki odpowiedzi PASI 75 i PGA określana jako „czysta” lub „prawie czysta” wynosiły u tych pacjentów odpowiednio 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. W okresie zaprzestania leczenia, objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu objawów choroby (obniżenie oceny PGA do „umiarkowana” lub jeszcze gorszy wynik) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpił pełny nawrót choroby podczas okresu zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta” lub „prawie czysta” uzyskano łącznie u 76,5% (218 z 285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło u nich do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123 ze 178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95 ze 107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby). W okresie powtórnego leczenia obserwowano podobny profil bezpieczeństwa jak przed zaprzestaniem leczenia.

W 16. tygodniu uzyskano istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 była również istotna w porównaniu do placebo.

W badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby spośród pacjentów, którym zwiększono dawkę z 40 mg co drugi tydzień do 40 mg co tydzień z powodu odpowiedzi PASI mniejszej niż 50%, 26,4% (92/349) i 37,8% (132/349) pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI 75 odpowiednio w tygodniu 12 i 24.

W badaniu III dotyczącym łuszczycy (REACH) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dwie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab, osiągnął ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla zmian na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 30,6% w porównaniu do 4,3% [$P = 0,014$]).

W badaniu IV dotyczącym łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dwie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie adalimumabem w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), globalną ocenę łuszczycy paznokci rąk przez lekarza (ang. Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis - PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (patrz tabela 18). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area, BSA) zajęta przez zmiany łuszczycowe [$BSA \geq 10\%$ (60% pacjentów) oraz $BSA < 10\%$ i $\geq 5\%$ (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 18. Badanie IV dot. łuszczycy — wyniki skuteczności w 16., 26. i 52. tygodniu

Punkt końcowy	16. tydzień Kontrolowane placebo		26. tydzień Kontrolowane placebo		52. tydzień Próba otwarta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 109	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F czysta/minimalna Oraz ≥ poprawa 2. stopnia (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odsetek zmiany w całkowitej ocenie paznokci rąk w skali NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumab w porównaniu do placebo

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI).

p.p.p.Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu oceniano w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz w otwartym badaniu kontynuacyjnym u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie tolerowali, występowało u nich przeciwwskazanie do stosowania lub wykazywali niewystarczającą odpowiedź na trwającą co najmniej 3 miesiące próbę stosowania układowej antybiotykoterapii. U pacjentów w badaniach HS-I i HS-II występowała choroba w II lub III stopniu zaawansowania klinicznego wg Hurley z co najmniej 3 ropniami lub zapalnymi guzkami.

W badaniu HS-I (PIONEER I) oceniano 307 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0., a w 2. tygodniu 80 mg i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania nie zezwalano na jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu, adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień lub Placebo od 12. do 35. tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu w okresie B.

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0., a w 2. tygodniu 80 mg w i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu, adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień lub Placebo od 12. do 35. tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym podawano adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu. Średnie narażenie w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiło 762 dni. Przez cały okres trwania wszystkich 3 badań pacjenci stosowali codzienne przemywanie środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i sączących przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby sączących przetok w porównaniu do stanu początkowego). Zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu otrzymali 3 lub więcej punktów w 11-punktowej skali.

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów w badaniu HS-II odczuwał klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS (patrz tabela 19). U pacjentów leczonych adalimumabem ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

Tabela 19. Wyniki skuteczności leczenia po 12 tygodniach, badania kliniczne HS I i HS II

	Badanie HS I		Badanie HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg raz na tydzień	Placebo	Adalimumab 40 mg raz na tydzień
Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o $\geq 30\%$ ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

* $P < 0,05$; *** $P < 0,001$; adalimumab w porównaniu do placebo

^a Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów

^b Spośród pacjentów z początkową oceną nasilenia bólu skóry związanego z HS ≥ 3 według numerycznej skali oceny nasilenia bólu

Skala 0–10; 0 = całkowity brak bólu skóry, 10 = najgorszy wyobrażalny ból skóry

Leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz w tygodniu istotnie zmniejszyło ryzyko nasilenia ropni i sączących przetok. U około dwa razy większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej placebo w pierwszych 12 tygodniach badań HS-I i HS-II, w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, wystąpiło nasilenie ropni (odpowiednio 23,0% vs 11,4%) i sączących przetok (odpowiednio 30,0% vs 13,9%).

W porównaniu do placebo, w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzoną sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem w dawce 40 mg w 12. tygodniu odsetek HiSCR w 36. tygodniu był wyższy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie adalimumabu w porównaniu do pacjentów, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień lub u których zaprzestano leczenia (patrz tabela 20).

Tabela 20. Odsetek pacjentów^a powtórnie przypisanych do grup leczenia w 12. tygodniu po wcześniejszym stosowaniu adalimumabu raz w tygodniu, u których uzyskano HiSCRb w 24. i 36. tygodniu.

	Placebo (odstawienie leczenia) N = 73	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 70	Adalimumab 40 mg raz na tydzień N = 70
24. tydzień	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. tydzień	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Pacjenci, u których uzyskano co najmniej częściową odpowiedź na leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz na tydzień po 12 tygodniach leczenia.

^b Pacjenci spełniający wymienione w protokole kryteria utraty odpowiedzi lub nieuzyskujący poprawy nie mogli kontynuować udziału w badaniach i byli klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie.

Wśród pacjentów, którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu i otrzymywali ciągłe leczenie adalimumabem raz w tygodniu, odsetek HiSCR w 48. tygodniu wynosił 68,3%, a w 96. tygodniu - 65,1%. W dłuższym leczeniu adalimumabem w dawce 40 mg raz w tygodniu przez 96 tygodni nie ustalono nowych wniosków odnośnie bezpieczeństwa stosowania

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia adalimumabem w 12. tygodniu w badaniach HS-I i HS-II, odsetek HiSCR 12 tygodni po powtórным wprowadzeniu adalimumabu w dawce 40 mg raz w tygodniu powrócił do poziomu podobnego do obserwowanego przed odstawieniem leczenia (56,0%).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C)

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. Crohn’s Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I (CLASSIC I) i badanie II (GAIN) w ChL-C. W badaniu I dotyczącym ChL-C 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II dotyczącym ChL-C 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu, losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie odpowiadały na leczenie, wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu III (CHARM) dotyczącym ChL-C oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej.

W badaniu III dotyczącym ChL-C 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu, wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II dotyczących ChL-C przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Badanie I dot. ChL-C: Pacjenci nieleczeni wcześniej infliksymabem			Badanie II dot. ChL-C: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	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. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla adalimumabu w porównaniu do placebo.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano podobne współczynniki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu III dotyczącym ChL-C w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których poddano analizie pierwotnej. U 48% spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 22. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie, niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu do placebo.

Tabela 22. Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Placebo	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień	Adalimumab 40 mg co tydzień
26. tydzień	N = 170	N = 172	N = 157
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tydzień	N = 170	N = 172	N = 157
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ dla adalimumabu w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

** $p < 0,02$ dla adalimumabu w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

^a Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem

w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej liczby odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 pacjentów z badania I dotyczącego ChL-C oraz 272/777 pacjentów z badań II i III dotyczących ChL-C poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach I i II dotyczących ChL-C statystycznie istotną poprawę całkowitego wyniku w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBdQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu III dotyczącym ChL-C w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Bezpieczeństwo i skuteczność wielokrotnych dawek adalimumabu oceniano u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (6 do 12 punktów w skali Mayo z oceną punktową w podskali endoskopowej wynoszącej 2 do 3 punktów) w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą.

W badaniu UC-I 390 pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo w tygodniach 0 i 2, 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu lub 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Po 2. tygodniu pacjenci w obydwu ramionach, w których stosowano adalimumab, otrzymywali dawkę 40 mg co drugi tydzień. Remisję kliniczną (definiowaną jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez żadnej oceny punktowej w podskali > 1) oceniano w 8. tygodniu.

W badaniu UC-II 248 pacjentów otrzymywało 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu, a następnie 40 mg co drugi tydzień, a 246 pacjentów otrzymywało placebo. Wyniki kliniczne oceniano w 8. tygodniu pod kątem indukcji remisji oraz w 52. tygodniu pod kątem utrzymywania się remisji.

W 8. tygodniu remisję kliniczną osiągnięto u statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie indukcyjne adalimumabem 160/80 mg, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniu UC-I (odpowiednio 18% vs. 9%, $p = 0,031$) i w badaniu UC-II (odpowiednio 17% vs. 9%, $p = 0,019$). W badaniu UC-II, spośród pacjentów leczonych adalimumabem, którzy byli w stanie remisji w 8. tygodniu, 21/41 (51%) pacjentów pozostawało w stanie remisji w 52. tygodniu.

W tabeli 23 przedstawiono wyniki całej populacji badania UC-II.

Tabela 23. Odpowiedź, remisja i wygojenie błony śluzowej w badaniu UC-II (odsetek pacjentów)

	Placebo	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień
52. tydzień	N = 246	N = 248
Odpowiedź kliniczna	18%	30%*
Remisja kliniczna	9%	17%*
Wygojenie błony śluzowej	15%	25%*
Remisja wolna od stosowania steroidów przez ≥ 90 dnia ^a	6%	13%*
8. i 52. tydzień	N = 140	N = 150
Utrzymująca się odpowiedź	12%	24%**
Utrzymująca się remisja	4%	8%*
Utrzymujące się wygojenie błony śluzowej	11%	19%*

Remisja kliniczna: ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez żadnej oceny punktowej w podskali > 1 ;
Odpowiedź kliniczną stanowi zmniejszenie, w porównaniu do wartości wyjściowej, oceny punktowej aktywności choroby w skali Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ oraz zmniejszenie oceny punktowej w podskali oceny krwawienia z odbytnicy [ang. rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 lub bezwzględna ocena RBS wynosząca 0 lub 1;

* $p < 0,05$ dla adalimumabu w porównaniu do placebo; porównanie proporcji parami

** $p < 0,001$ dla adalimumabu w porównaniu do placebo; porównanie proporcji parami

^a Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Spośród pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną w 8. tygodniu, w 52. tygodniu odpowiedź stwierdzono u 47% pacjentów, remisję u 29%, pacjentów wygojenie błony śluzowej u 41% pacjentów i remisję wolną od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni u 20% pacjentów.

Około 40% pacjentów w badaniu UC-II było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu do pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF. W 52. tygodniu spośród pacjentów uprzednio bez powodzenia leczonych antagonistą TNF remisję osiągnęło 3% pacjentów otrzymujących placebo i 10% pacjentów otrzymujących adalimumab.

Pacjenci z badań UC-I i UC-II mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długookresowym badaniu będącym przedłużeniem tych badań (badanie III dotyczące WZJG). Po 3 latach terapii adalimumabem 75% pacjentów (301/402) pozostawało w remisji na podstawie częściowego wyniku w skali Mayo.

Współczynniki hospitalizacji

W czasie 52. tygodni prowadzenia badań UC-I i UC-II w ramieniu terapii adalimumabem obserwowano niższe współczynniki hospitalizacji z wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu do ramienia otrzymującego placebo. Liczba hospitalizacji z wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjentorok vs. 0,26 na pacjentorok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjentorok vs. 0,22 na pacjentorok.

Jakość życia

W badaniu UC-II w wyniku leczenia adalimumabem nastąpiła poprawa wyniku oceny wg Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Zapalenie błony naczyniowej oka

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Dozwolone było podawanie jednego niebiologicznego leku immunosupresyjnego w stałych dawkach.

W badaniu UV I oceniano 217 pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka pomimo leczenia kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 60 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

W badaniu UV II oceniano 226 pacjentów z nieaktywną postacią zapalenia błony naczyniowej oka, u których w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu konieczne było długotrwałe leczenie kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 35 mg/dobę) w celu kontroli objawów choroby. Następnie u pacjentów stopniowo zmniejszano dawki, zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 19. tygodnia.

W obydwu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia”. Niepowodzenie leczenia definiowano stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zapalnych zmian siatkówki i naczyniówki i (lub) zapalnych zmian naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej (ang. anterior chamber, AC), stopnia zmętnienia ciała szklстого (ang. vitreous haze, VH) i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. best corrected visual activity, BCVA).

Pacjenci, którzy ukończyli badania UV I i UV II byli kwalifikowani do niekontrolowanego długoterminowego badania kontynuacyjnego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni. Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki adalimumab nie był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz tabela 24). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz rycina 2).

Tabela 24. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II

Analiza leczenia	N	Niepowodzenie N (%)	Mediana czasu do niepowodzenia (miesiące)	HR ^a	CI 95% dla HR ^a	Wartość p ^b
Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I						
Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II						
Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

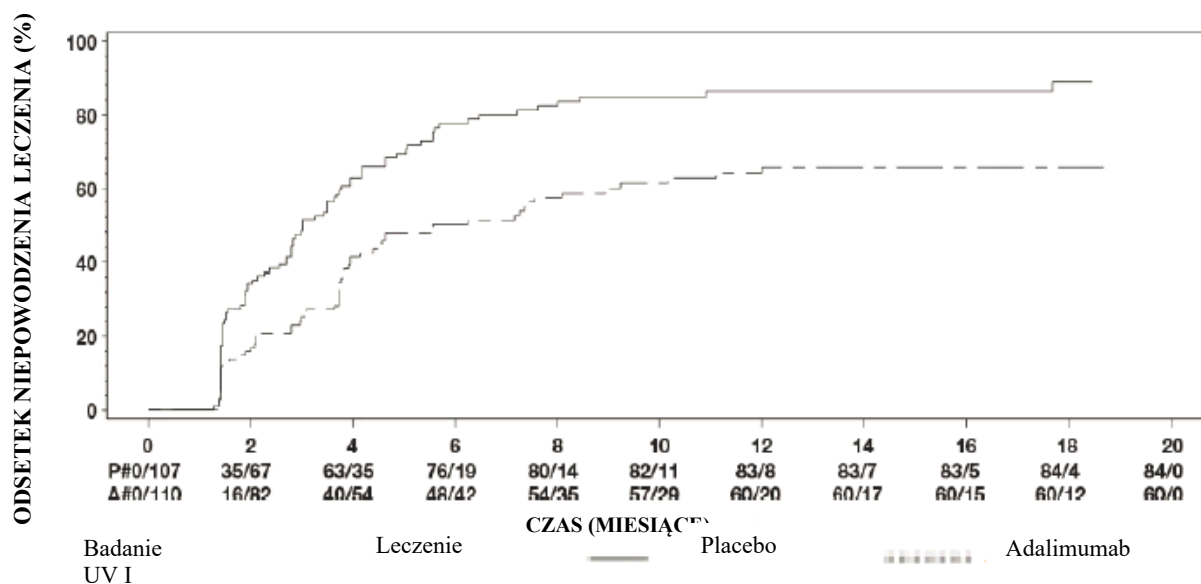
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnosnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.

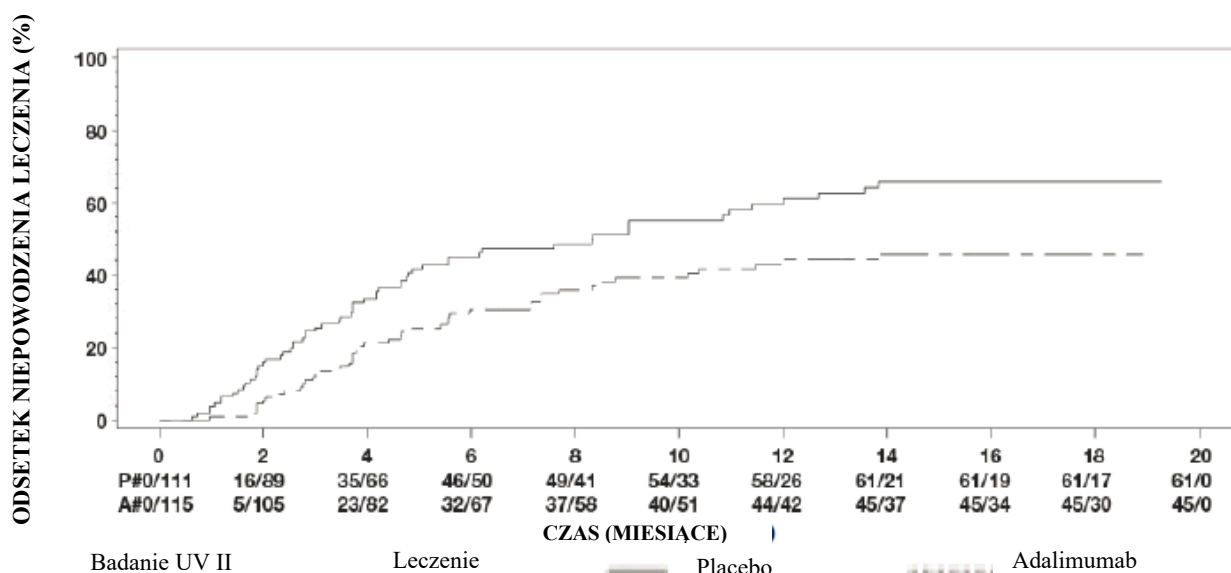
^a HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

^b Wartość p dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank.

^c NE = Nie do oszacowania (ang. *not estimable*) Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu (badanie UV II)





Uwaga: Uwaga: P# = Placebo (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów); A# = Adalimumab (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów).

W badaniu UV I statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu do placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania stanowiącego kontynuację badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchylen lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej, z powodu operacji zaćmy lub witekromii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%), otrzymywało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji u 216 (80,3%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej $\leq 0,5+$, stopień zmętnienia ciała szklistego $\leq 0,5+$) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce $\leq 7,5$ mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez Stosowania steroidu. W 78. tygodniu najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie < 5 liter) w 88,6% oczu. Na ogół dane uzyskane po 78 tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. Ogółem, spośród pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu, 18% przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% — z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

Efekty leczenia zgłaszane przez pacjentów, dotyczące funkcjonowania związanego z widzeniem, mierzono w obydwu badaniach za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie istotnymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do blizy i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I, jak również ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane z widzeniem nie przemawiały liczbowo na korzyść adalimumabu w widzeniu barwnym w badaniu UV I oraz w widzeniu barwnym, widzeniu obwodowym i widzeniu do blizy w badaniu UV II.

Immunogenność

Podczas leczenia adalimumabem mogą powstawać przeciwciała przeciw adalimumabowi. Tworzenie się przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem

skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w dwóch badaniach klinicznych (pJIA I i II) u dzieci z czynną postacią wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub MIZS o dalszym przebiegu wielostawowym, u których występowały rozmaite typy początku MIZS [najczęściej seronegatywne (RF-) lub seropozytywne (RF+) zapalenie wielostawowe lub rozszerzająca się postać skąpostawowa].

pJIA I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (ang. *open-label lead-in*, OL LI) pacjentów przydzielono do dwóch grup — leczonych MTX (metotreksatem) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego leku. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i (lub) prednizon ($\leq 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg/dobę). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Podział pacjentów według wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie OL LI, przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25. Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI

Grupa wiekowa	Wyjściowa liczba pacjentów n (%)	Dawka minimalna, mediana dawki i dawka maksymalna
4 do 7 lat	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 lat	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 lat	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby i otrzymywali albo adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg, albo placebo co drugi tydzień przez dodatkowo 32 tygodnie lub do momentu reaktywacji choroby. Kryteria reaktywacji choroby określono jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowych ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, ≥ 2 stawy zaatakowane czynną chorobą lub jako poprawę o $> 30\%$ nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie reaktywacji choroby pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy otwartej będącej kontynuacją badania.

Tabela 26. Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu MIZS

Grupa	MTX		Bez MTX	
Faza				
OL LI 16 tygodni				
Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Wyniki skuteczności				
Podwójnie ślepa 32 tygodnie	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reaktywacja choroby po zakończeniu okresu 32 tygodni ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Mediana czasu do reaktywacji choroby	> 32 tygodnie	20 tygodni	> 32 tygodnie	14 tygodni

^a Odpowiedzi 30/50/70 w pediatrycznej skali ACR w 48. tygodniu istotnie większe niż u pacjentów otrzymujących placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tygodniu (n = 144), odpowiedzi 30/50/70/90 w pediatrycznej skali ACR utrzymywały się przez okres do sześciu lat w fazie otwartej będącej kontynuacją badania (ang. *open label extension*, OLE) u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały okres trwania badania. Ogółem 19 pacjentów (11 w grupie wiekowej od 4 do 12 lat w chwili rozpoczęcia leczenia oraz 8 pacjentów w grupie wiekowej od 13 do 17 lat w chwili rozpoczęcia leczenia) leczono przez 6 lat lub dłużej.

Na ogół odpowiedź na leczenie była lepsza i u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono przeciwciała, gdy stosowano w skojarzeniu adalimumab i MTX, w porównaniu do adalimumabu w monoterapii. Biorąc pod uwagę te wyniki, zaleca się stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z MTX lub stosowanie go w monoterapii u pacjentów, dla których MTX nie jest odpowiedni (patrz punkt 4.2).

pJIA II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym u 32 dzieci (w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg) z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wielostawowym MIZS. Pacjenci otrzymywali adalimumab 24 mg/m² pc., do maksymalnie 20 mg, co drugi tydzień, jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym, przez co najmniej 24 tygodnie. W okresie badania większość pacjentów przyjmowała równocześnie MTX, a mniej z nich informowało o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

W 12. i 24. tygodniu, gdy przeprowadzono analizę obserwowanych danych, odsetek odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR wynosił odpowiednio 93,5% i 90,0%. Odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu wynosił odpowiednio 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu (n = 27 z 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się do 60 tygodni w fazie OLE u pacjentów otrzymujących adalimumab przez cały ten okres. Ogółem 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6

do 17 lat), u których rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 24 mg/m² pc., do maksymalnie 40 mg, albo do grupy otrzymującej placebo; produkty te podawano co drugi tydzień przez 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby nastąpiła faza otwarta (ang. *open-label*, OL), podczas której pacjentom podawano adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień, podskórnie, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby stawów zaatakowanych czynną chorobą (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i (lub) tkliwość) w okresie od początku badania do 12. tygodnia, która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej: -88,9%) w grupie otrzymującej adalimumab, w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej: -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby stawów zaatakowanych czynną chorobą utrzymywała się w fazie OL do 156. tygodnia wyłącznie u 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, którzy pozostali w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, jak liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. *tender joint count*, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. *swollen joint count*, SJC) oraz odpowiedzi 50 i 70 w pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu w skali PGA ≥ 4 [definiowana jako ogólna ocena lekarska (ang. *Physician's Global Assessment*) lub zmienione chorobowo $> 20\%$ powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA), lub zmienione chorobowo $> 10\%$ powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi, lub wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 albo ≥ 10 z istotnym klinicznie zajęciem twarzy, genitaliów, dłoni i/lub stóp], niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 40 mg), 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 20 mg) lub metotreksat 0,1–0,4 mg/kg mc. tygodniowo (do 25 mg). W 16. tygodniu dodatnią odpowiedź, świadczącą o skuteczności (np. PASI 75), wykazało więcej pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc., niż pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,4 mg/kg mc., co drugi tydzień, lub MTX.

Tabela 27. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży — wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	MTX^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: czysta/prawie czysta ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat

^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX

^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI 75 i ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta”, zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i monitorowano ich pod kątem utraty kontroli choroby (tzn. pogorszenia PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów powtórnie poddano leczeniu adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień przez dodatkowe 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzedniej fazie podwójnie zaślepionej: odpowiedź na leczenie PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i ocena PGA „czysta” lub „prawie czysta” u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie otwartej badania odpowiedzi na leczenie wyrażone PASI 75 i oceną PGA „czysta” lub „prawie czysta” utrzymywały się przez dodatkowe 52 tygodnie, bez nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u pacjentów w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych pacjentów z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dzieci i młodzieży

Adalimumab oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg), u 192 pacjentów, między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30 . Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChL-C (w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący). Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali odpowiadać na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

W próbie otwartej wszyscy pacjenci otrzymali w okresie indukcji dawkę zależną od masy ciała w momencie rozpoczęcia badania: pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg otrzymali 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu, pacjenci o masie ciała < 40 kg odpowiednio 80 mg i 40 mg.

W 4. tygodniu pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1, w zależności od ich aktualnej masy ciała, do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego: mała dawka lub standardowa dawka, co przedstawiono w tabeli 28.

Tabela 28. Schemat dawkowania podtrzymującego

Masa ciała pacjenta	Mała dawka	Standardowa dawka
< 40 kg	10 mg co drugi tydzień	20 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	20 mg co drugi tydzień	40 mg co drugi tydzień

Wyniki dotyczące skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10 .

Odsetki remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w tabeli 29. Odsetki pacjentów, u których zaprzestano stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących, przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 29. Badanie dot. ChL-C u dzieci i młodzieży — remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień N = 93	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień N = 95	Wartość p*
26. tydzień			
Remisja kliniczna	38,7%	28,4%	0,075
Odpowiedź kliniczna	59,1%	48,4%	0,073
52. tydzień			
Remisja kliniczna	33,3%	23,2%	0,100
Odpowiedź kliniczna	41,9%	28,4%	0,038

* Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

Tabela 30. Badanie dot. ChL-C u dzieci i młodzieży — zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień	Wartość p¹
Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów	N = 33	N = 38	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie stosowania leków immunomodulujących²	N = 60	N = 57	
52. tydzień	30,0%	29,8%	0,983
Remisja przetok³	N = 15	N = 21	
26. tydzień	46,7%	38,1%	0,608
52. tydzień	40,0%	23,8%	0,303

¹ Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

² Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie W 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.

³ Definiowana jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w punkcie początkowym, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

W obydwu leczonych grupach w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę), w stosunku do wartości wyjściowych, wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu.

W obydwu grupach obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę, w stosunku do wartości wyjściowych, parametrów jakości życia (w tym IMPACT III).

Stu pacjentów (n = 100) z badania klinicznego w populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długookresowym otwartym badaniu kontynuacyjnym. Po 5 latach leczenia adalimumabem z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną według wskaźnika PCDAI.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u 93 pacjentów pediatrycznych w wieku od 5 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo od 6 do 12 punktów z oceną obrazu endoskopowego od 2 do 3 punktów, potwierdzona przez centralną weryfikację badania endoskopowego), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub go nie tolerowali. Około 16% pacjentów biorących udział w badaniu było uprzednio poddanych nieskutecznemu leczeniu antagonistą TNF.

Pacjentom, którzy w chwili włączenia do badania otrzymywali kortykosteroidy, zezwolono na stopniowe zmniejszanie ich dawki po upływie 4. tygodnia.

W fazie indukcyjnej badania 77 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grup otrzymujących adalimumab, podawany metodą podwójnie ślepej próby, w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu albo w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w tygodniu 0, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Po wprowadzeniu zmiany do projektu badania pozostałych 16 pacjentów włączonych do fazy indukcyjnej otrzymało w badaniu otwartym adalimumab w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

W 8. tygodniu 62 pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną według częściowej skali Mayo (ang. *Partial Mayo Score*, PMS; definiowaną jako zmniejszenie oceny wg PMS o ≥ 2 punkty i $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej), zostało przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem metodą podwójnie ślepej próby w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. Przed wprowadzeniem zmiany do projektu badania 12 dodatkowym pacjentom, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną według PMS, przydzielono losowo placebo, ale nie uwzględniono ich w confirmacyjnej analizie skuteczności.

Zaostrzenie choroby definiowano jako wzrost oceny według PMS o co najmniej 3 punkty (u pacjentów z oceną według PMS od 0 do 2 w 8. tygodniu), o co najmniej 2 punkty (u pacjentów z oceną według PMS od 3 do 4 w 8. tygodniu) lub o co najmniej 1 punkt (u pacjentów z oceną według PMS od 5 do 6 w 8. tygodniu).

Pacjenci spełniający kryteria zaostrzenia choroby w 12. lub po 12. tygodniu zostali przydzieleni losowo do otrzymywania dawki reindukcyjnej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) lub 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg), a następnie kontynuowali przyjmowanie odpowiednich dawek podtrzymujących.

Wyniki dotyczące skuteczności

Współistniejącymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja kliniczna według PMS (definiowana jako ocena punktowa PMS ≤ 2 oraz brak oceny > 1 dla któregoś parametru) w 8. tygodniu oraz remisja kliniczna według pełnej skali Mayo (ang. *Full Mayo Score*, FMS) (definiowana jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 oraz brak oceny > 1 dla któregoś parametru) w 52. tygodniu u pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczną według PMS w 8. tygodniu.

Wskaźniki remisji klinicznej według PMS w 8. tygodniu u pacjentów w każdej grupie leczenia indukcyjnego adalimumabem metodą podwójnie ślepej próby zostały przedstawione w tabeli 31.

Tabela 31. Remisja kliniczna według PMS w 8. tygodniu

	Adalimumab^a maksymalnie 160 mg w tygodniu 0 / placebo w 1. tygodniu N = 30	Adalimumab^{b,c} maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu N = 47
Remisja kliniczna	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w tygodniu 0, placebo w 1. tygodniu i adalimumab w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

^b Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

^c Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próby i wynoszącej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.

Uwaga 2: Uznano, że pacjenci bez danych liczbowych w 8. tygodniu nie osiągnęli punktu końcowego.

W 52. tygodniu oceniono remisję kliniczną według FMS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu, odpowiedź kliniczną według FMS (definiowaną jako zmniejszenie oceny w skali Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, gojenie się błony śluzowej (definiowane jako ocena parametru endoskopowego w skali Mayo ≤ 1) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, remisję kliniczną według FMS u pacjentów będących w remisji w 8. tygodniu oraz odsetek uczestników w remisji bez stosowania kortykosteroidów według FMS wśród odpowiadających na leczenie w 8. tygodniu. Ocenie poddano pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab metodą podwójnie ślepej próby w dawkach podtrzymujących, maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień (0,6 mg/kg mc.) i maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg mc.) (tabela 32).

Tabela 32. Wyniki skuteczności w 52. tygodniu

	Adalimumab^a maksymalnie 40 mg co drugi tydzień N = 31	Adalimumab^b maksymalnie 40 mg co tydzień N = 31
Remisja kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Wygojenie się błony śluzowej u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisja kliniczna u pozostających w remisji wg PMS w 8. tygodniu	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

^a Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.

^b Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień.

^c U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy w momencie włączenia do badania.

Uwaga: Pacjentów bez danych liczbowych w 52. tygodniu lub przydzielonych losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego uznano za nieodpowiadających na leczenie w odniesieniu do punktów końcowych badania w 52. tygodniu.

Dodatkowymi eksploracyjnymi punktami końcowymi dla oceny skuteczności były odpowiedź kliniczna według pediatrycznego wskaźnika aktywności zapalenia wrzodziejącego jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (definiowana jako zmniejszenie oceny według PUCAI o ≥ 20 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) oraz remisja kliniczna według PUCAI (definiowana jako wartość wskaźnika PUCAI < 10) w 8. i 52. tygodniu (tabela 33).

Tabela 33. Wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych według PUCAI

	8. tydzień	
	Adalimumab^a maksymalnie 160 mg w tygodniu 0 / placebo w 1. tygodniu N = 30	Adalimumab^{b,c} maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu N = 47
Remisja kliniczna wg PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)

	52. tydzień	
	Adalimumab^d maksymalnie 40 mg co drugi tydzień N = 31	Adalimumab^e maksymalnie 40 mg co tydzień N = 31
Remisja kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź wg PMS w 8. tygodniu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź wg PMS w 8. tygodniu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w tygodniu 0, placebo w 1. tygodniu i adalimumab w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

^b Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

^c Nie obejmuje dawki indukcyjnej adalimumabu podawanej metodą otwartej próby i wynoszącej 2,4 mg/kg mc. (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

^d Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.

^e Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień.

Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymały 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.

Uwaga 2: Uznano, że pacjenci bez danych liczbowych w 8. tygodniu nie osiągnęli punktu końcowego.

Uwaga 3: Pacjentów bez danych liczbowych w 52. tygodniu lub przydzielonych losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego uznano za nieodpowiadających na leczenie w odniesieniu do punktów końcowych badania w 52. tygodniu.

Dwóch na sześciu pacjentów (33%) leczonych adalimumabem, którzy otrzymali leczenie reindukcyjne w trakcie leczenia podtrzymującego, osiągnęło odpowiedź kliniczną wg FMS w 52. tygodniu.

Jakość życia

W grupach leczonych adalimumabem zaobserwowano znaczącą klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie oceny punktowej wg kwestionariusza IMPACT III oraz kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i aktywności (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) dotyczącej opiekuna.

W grupach leczonych adalimumabem u pacjentów otrzymujących dużą dawkę podtrzymującą, wynoszącą maksymalnie 40 mg (0,6 mg/kg mc.) co tydzień, zaobserwowano znaczące klinicznie zwiększenie (poprawę) tempa wzrostu oraz wskaźnika masy ciała (BMI), w stosunku do wartości wyjściowych.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

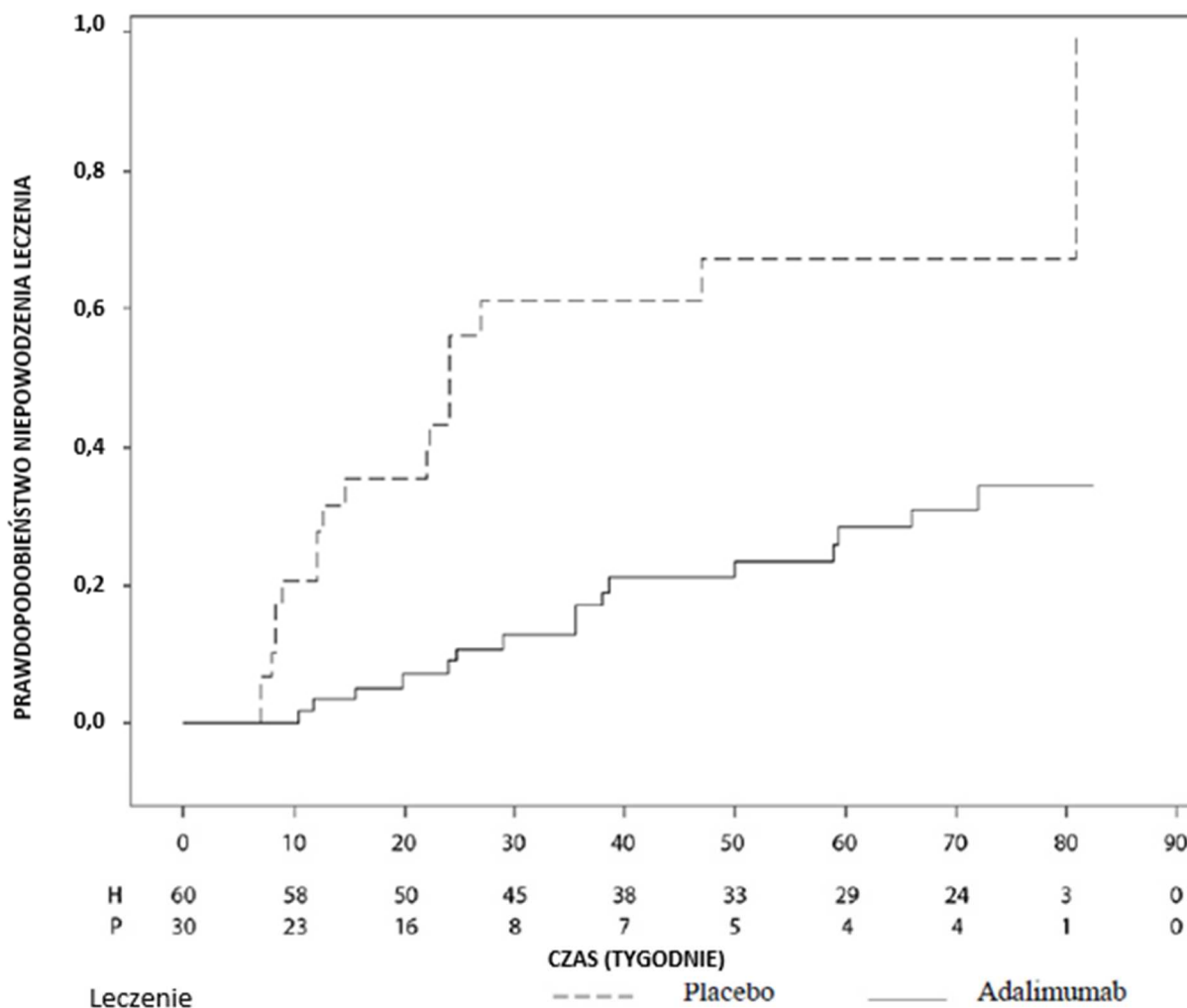
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym, związanym z MIZS, nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce 20 mg (jeśli < 30 kg), lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg), co drugi tydzień, w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia”. Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka, częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie leczenia na dłuższy okres.

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz rycina 3, $p < 0,0001$ na podstawie testu log-rank). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnie u uczestników otrzymujących placebo, a u uczestników leczonych adalimumabem mediana czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oszacować, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy z nich. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka [ang. *hazard ratio*, $HR = 0,25$ (95% CI: 0,12, 0,49)].

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym dotyczącym zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży



Uwaga: P = placebo (liczba zagrożonych pacjentów); H = adalimumab (liczba zagrożonych pacjentów)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach od podania. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (VSS) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie

maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło od 31% do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podawaniu podskórnym adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano jednocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano jednocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym zwiększało się, w przybliżeniu, proporcjonalnie do dawki.

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) w wieku od 4 do 17 lat średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV – współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z wielostawowym MIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24 mg/m² pc., średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, po podawaniu dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24 tygodniu) wyniosły $8,8 \pm 6,6$ µg/ml, gdy adalimumabu stosowano bez metotreksatu i $11,8 \pm 4,3$ µg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

Po podawaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w stanie stacjonarnym w 68. tygodniu wynosiło $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 µg/ml w okresie stosowania adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) średnie $\pm$ SD minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV).

U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych po podaniu dawki 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 µg/ml w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia łącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u młodzieży z HS określano stosując modelowanie populacyjne i symulację w oparciu o farmakokinetykę adalimumabu w różnych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczycy u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Zalecany schemat dawkowania w HS u młodzieży, to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ masa ciała może wpływać na ekspozycję na adalimumab, u młodzieży z większą masą ciała i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zastosowanie dawki zalecanej dla dorosłych, to jest 40 mg raz w tygodniu.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w 0. tygodniu, a następnie 40 mg w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy wynoszące w przybliżeniu 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące w przybliżeniu 12 µg/ml. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień, obserwowano średnie stężenia minimalne w stanie stacjonarnym wynoszące w przybliżeniu 7 µg/ml.

U pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChL-C, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień), w zależności od masy ciała. Średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u pacjentów o masie ciała < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenia adalimumabu osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły $9,5 \pm 5,6$ µg/ml w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz $3,5 \pm 2,2$ µg/ml w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie raz w tygodniu, średnie ($\pm$ SD) stężenia adalimumabu w 52. tygodniu wynosiły $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg co tydzień) oraz $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg co tydzień).

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy wynosiły około 12 µg/ml w okresie indukcji. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą adalimumabu wynoszącą 40 mg co drugi tydzień, średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły około 8 µg/ml.

Po podskórnym podaniu dawki, zależnej od masy ciała, wynoszącej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło $5,01 \pm 3,28$ µg/ml. W przypadku pacjentów otrzymujących 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło $15,7 \pm 5,60$ µg/ml.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 1 tygodnia, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka określano stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i symulację w oparciu o farmakokinetykę w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczyca u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych). Nie ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku nieobecności metotreksatu dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Farmakokinetyczne i farmakokinetyczno/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja populacji przewidywały porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS,

HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C i WZJG).

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z MIZS (WMIZS i ERA) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu, a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniem adalimumabu a skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i PGA odpowiednio „czysta” lub „prawie czysta”. Odpowiedzi PASI 75 i PGA „czysta” lub „prawie czysta” zwiększały się wraz ze zwiększaniem się stężeń adalimumabu, w obydwu przypadkach przy podobnej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5 µg/ml (95% CI odpowiednio 0,4-47,6 i 1,9-10,5).

Eliminacja

Populacyjne analizy farmakokinetyki uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu adalimumabu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. anti-adalimumab antibodies, AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA.

Niewydolność wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano ani badań potencjalnego działania rakotwórczego, ani standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz powstawanie neutralizujących przeciwciał u tego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Wersenian disodowy dwuwodny
L-metionina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pojedyncza ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz z produktem Amsparity mogą być przechowywane w temperaturze maksymalnie 30°C przez okres do 30 dni. Strzykawkę lub wstrzykiwacz należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie została zużyta w ciągu 30 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szkło typu I) z końcówką tłoka z gumy chlorobutyłowej i igłą z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Opakowanie zawiera:

- 1 ampułko-strzykawka (0,8 ml jałowego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem; każda ampułko-strzykawka znajduje się w blisterze.
- 2 ampułko-strzykawki (0,8 ml jałowego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem; każda ampułko-strzykawka znajduje się w blisterze.
- 4 ampułko-strzykawki (0,8 ml jałowego roztworu) z 4 gazikami; każda ampułko-strzykawka znajduje się w blisterze.
- 6 ampułko-strzykawk (0,8 ml jałowego roztworu) z 6 gazikami nasączonymi alkoholem; każda ampułko-strzykawka znajduje się w blisterze.

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu do jednorazowego użytku (z ampułko-strzykawką) do stosowania przez pacjenta. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza jest szklana (szkło typu I) z końcówką tłoka z gumy chlorobutyłowej i igłą z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Opakowanie zawiera:

- 1 wstrzykiwacz (0,8 ml jałowego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem
- 2 wstrzykiwacze (0,8 ml jałowego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem
- 4 wstrzykiwacze (0,8 ml jałowego roztworu) z 4 gazikami nasączonymi alkoholem
- 6 wstrzykiwacze (0,8 ml jałowego roztworu) z 6 gazikami nasączonymi alkoholem

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
USA

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

lub

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

„Karta przypominająca dla pacjenta” (dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży) zawiera następujące istotne elementy

- zakażenia, w tym gruźlica
- rak
- problemy z układem nerwowym
- szczepienia.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Amsparity 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampulko-strzykawka 0,4 ml zawiera 20 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, wersenian disodowy dwuwodny, L-metionina, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
2 ampulko-strzykawki
2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do stosowania u dzieci i młodzieży

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1415/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Amsparity 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST NA SPODZIE TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amsparity 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do stosowania u dzieci i młodzieży

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Amsparity 20 mg do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mg/0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amsparity 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, wersenian disodowy dwuwodny, L-metionina, polisorbata 80 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

2 pudełka teksturowe, w każdym lek do jednorazowego wstrzyknięcia.

Każde pudełko zawiera:

- 1 fiolkę
- 1 jałową strzykawkę
- 1 jałową igłę
- 1 jałową nasadkę na fiolkę
- 2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do stosowania u dzieci i młodzieży

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1415/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Amsparity 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, wersenian disodowy dwuwodny, L-metionina, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka

1 jałowa strzykawka

1 jałowa igła

1 jałowa nasadka na fiolkę

2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do stosowania u dzieci i młodzieży

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1415/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Amsparity 40 mg/0,8 ml do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, wersenian disodowy dwuwodny, L-metionina, polisorbata 80 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

2 gaziki nasączone alkoholem

2 ampułko-strzykawki

2 gaziki nasączone alkoholem

4 ampułko-strzykawki

4 gaziki nasączone alkoholem

6 ampułko-strzykawk

6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Amsparity 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST NA SPODZIE TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Amsparity 40 mg do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, wersenian disodowy dwuwodny, L-metionina, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz

2 gaziki nasączone alkoholem

2 wstrzykiwacze

2 gaziki nasączone alkoholem

4 wstrzykiwacze

4 gaziki nasączone alkoholem

6 wstrzykiwaczy

6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Amsparity 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Amsparity 40 mg do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

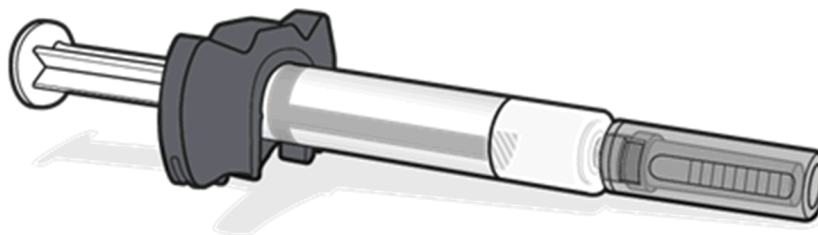
40 mg/0,8 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Amsparity 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce adalimumab



Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaze pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem podawania leku Amsparity dziecku i w trakcie leczenia. „Kartę przypominającą dla pacjenta” powinien mieć przy sobie opiekun dziecka lub dziecko.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi lub farmaceutce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Amsparity i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amsparity
3. Jak stosować lek Amsparity
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Amsparity
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Amsparity i w jakim celu się go stosuje

Lek Amsparity zawiera substancję czynną, adalimumab — lek działający na układ odpornościowy (obronny) organizmu twojego dziecka

Lek Amsparity jest przeznaczony do stosowania w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży
- łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży
- zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Substancja czynna leku Amsparity, adalimumab, jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem w organizmie.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które jest częścią układu odpornościowego (obronnego) i występuje na podwyższonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Poprzez przyłączenie do TNF α lek Amsparity blokuje jego działanie i zmniejsza proces zapalny w przebiegu tych chorób.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, której pierwsze objawy zwykle pojawiają się w dzieciństwie.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat. Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków dziecko otrzyma lek Amsparity w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u dzieci i młodzieży

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u dzieci i młodzieży jest chorobą zapalną stawów i miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Amsparity stosuje się w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli leki te nie będą wystarczająco skuteczne dziecko otrzyma lek Amsparity w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczone zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu ciężkiej przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leki stosowane na skórę i fototerapie były nieskuteczne lub są nieodpowiednie.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Dziecko z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzyma najpierw inne leki. Jeśli dziecko nie będzie wykazywało wystarczająco dobrej odpowiedzi na te leki, otrzyma ono lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek Amsparity działa, zmniejszając ten stan zapalny.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków dziecko otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów występującej choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amsparity

Kiedy nie stosować leku Amsparity

- Jeśli dziecko ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u dziecka występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica, posocznica (zakażenie krwi) lub inne zakażenia oportunistyczne (nietypowe zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego). Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka występują objawy zakażenia, np. gorączka, skaleczenia, uczucie zmęczenia, problemy stomatologiczne (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- Jeśli u dziecka występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka występuje lub występowała w przeszłości ciężka choroba serca (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Amsparity należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Ważne jest, aby opiekun dziecka i lekarz zapisali nazwę i numer serii leku podawanego dziecku.

Reakcje alergiczne

- Jeśli dziecko ma reakcje alergiczne z takimi objawami, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka, należy przerwać wstrzykiwanie leku Amsparity i natychmiast skontaktować się z lekarzem dziecka, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli dziecko ma zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Amsparity należy skonsultować się z lekarzem dziecka. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Amsparity może się zwiększyć podatność na zakażenia u dziecka. Ryzyko to może być większe, jeśli dziecko ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie albo inne zakażenia oportunistyczne (wywoływane przez drobnoustroje zwykle niepowodujące zakażeń) i posocznica (zakażenie krwi). W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka wystąpią takie objawy, jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub problemy stomatologiczne. Lekarz może zalecić tymczasowe wstrzymanie stosowania leku Amsparity.

Gruźlica

- U pacjentów leczonych adalimumabem obserwowano przypadki gruźlicy, dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Amsparity lekarz sprawdzi, czy u dziecka nie występują objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „Karty przypominającej dla pacjenta”.

- Bardzo ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli dziecko chorowało na gruźlicę lub miało bliski kontakt z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Jeśli u dziecka występuje czynna postać gruźlicy, nie należy stosować leku Amsparity.
- Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli dziecko otrzymywało profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
- Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi dziecka.

Podróże / nawracające zakażenia

- Jeśli dziecko mieszkało lub podróżowało w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.
- Jeśli u dziecka występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.
- Opiekun dziecka i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Amsparity. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka wystąpią objawy zakażenia, takie jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy stomatologiczne.

Zapalenie wątroby typu B

- Jeśli dziecko jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli uważa się, że dziecko należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami wirusa HBV adalimumab może spowodować reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u dziecka przyjmującego inne leki osłabiające odpowiedź układu odpornościowego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- Jeżeli u dziecka planowany jest zabieg chirurgiczny lub stomatologiczny, należy powiedzieć jego lekarzowi, że przyjmuje ono lek Amsparity. Lekarz może zalecić tymczasowe przerwanie stosowania leku Amsparity.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwinie się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Amsparity lub kontynuować jego podawanie. Jeśli u dziecka wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych albo drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi dziecka.

Szczepienia

- Niektóre szczepionki zawierają żywe, choć osłabione, postacie bakterii lub wirusów chorobotwórczych, które mogą spowodować wystąpienie zakażenia, i nie należy ich stosować w czasie stosowania leku Amsparity. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek szczepionki u dziecka

należy skonsultować się z jego lekarzem. Zaleca się, o ile to możliwe, aby u dzieci przed rozpoczęciem leczenia lekiem Amsparity przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Jeśli kobieta otrzymuje lek Amsparity w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Amsparity w okresie ciąży, aby mogli zdecydować, kiedy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka występuje lub występowała w przeszłości ciężka choroba serca. Jeśli u dziecka otrzymującego lek Amsparity występuje łagodna niewydolność serca, musi być ona dokładnie monitorowana przez lekarza dziecka. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u dziecka wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwory

- U dorosłych i dzieci przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF α w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu ryzyko wystąpienia chłoniaka oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego. U dzieci przyjmujących lek Amsparity ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Jeśli dziecko przyjmuje jednocześnie azatioprynę lub merkaptopurynę i lek Amsparity, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.
- Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Jeśli podczas leczenia lub po jego zakończeniu u dziecka pojawią się nowe obszary zmian skórnych lub jeśli istniejące zmiany na skórze lub obszary uszkodzeń zmieniają wygląd, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.
- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF α . Jeśli dziecko choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, należy omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF α jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Amsparity może powodować zespół toczniopodobny. Jeśli u dziecka wystąpią takie objawy, jak uporczywa, niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie, należy skontaktować się z jego lekarzem.

Amsparity a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Amsparity można przyjmować w połączeniu z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyną, hydroksychlorochiną, leflunomidem lub preparatami złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

U dziecka nie należy stosować równocześnie leku Amsparity i leków zawierających substancje czynne takie jak anakinra lub abatacept, ponieważ zwiększają one ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. Jednoczesne stosowanie adalimumabu i innych antagonistów TNF oraz anakinry lub abataceptu nie jest zalecane ze względu na możliwe zwiększone ryzyko zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w celu zapobiegnięcia ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Amsparity.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek Amsparity można stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, jeżeli jest to bezwzględnie konieczne.

Badanie dotyczące ciąży nie wykazało wyższego ryzyka wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.

Lek Amsparity może być stosowany podczas karmienia piersią.

Jeśli pacjentka otrzymywała lek Amsparity w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia. Należy koniecznie poinformować lekarza dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Amsparity w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Amsparity może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu leku Amsparity może wystąpić wrażenie wirowania pomieszczenia (zawroty głowy) i zaburzenia widzenia.

Lek Amsparity zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,08 mg polisorbátu 80 w każdej jednodawkowej ampulko-strzykawce o pojemności 0,4 ml, co odpowiada 0,2 mg/ml polisorbátu 80. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek Amsparity zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce 0,4 ml, co oznacza że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Amsparity

Ten lek należy zawsze podawać dziecku zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Amsparity w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Amsparity, jeśli zaistnieje taka potrzeba.

Lek Amsparity wstrzykuje się podskórnie.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u dzieci i młodzieży		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg lub powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia kolejna dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Nie dotyczy
Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg	Pierwsza dawka 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia kolejna dawka 20 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.	Nie dotyczy

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg, a następnie po dwóch tygodniach 40 mg.	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
	Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg, a następnie po dwóch tygodniach dawkę 80 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie po dwóch tygodniach 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg a następnie po dwóch tygodniach dawkę 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.	Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg	20 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykle stosowanej dawki wynoszącej 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się, aby lek Amsparity stosować w połączeniu z metotreksatem.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykle stosowanej dawki wynoszącej 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się, aby lek Amsparity stosować w połączeniu z metotreksatem.

Sposób i droga podawania

Lek Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu wstrzykiwania leku Amsparity podano w „Instrukcji użycia” na końcu tej ulotki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Amsparity

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Amsparity częściej niż to zalecane należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą i poinformować o podaniu dziecku dawki większej niż wymagana. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Amsparity

Jeśli opiekun zapomni wykonać dziecku wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Amsparity, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Amsparity

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Amsparity należy omówić z lekarzem dziecka. Po zaprzestaniu przyjmowania leku u dziecka mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Amsparity.

W przypadku pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów **należy pilnie wezwać pomoc medyczną:**

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W przypadku pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów należy **tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:**

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, złe samopoczucie, rany, problemy stomatologiczne, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, uczucie osłabienia lub zmęczenia bądź kaszel;
- objawy ze strony układu nerwowego, na przykład mrowienie, drętwienie, podwójne widzenie lub osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych;
- objawy nowotworu złośliwego skóry, na przykład guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);

- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- ból brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból mięśni lub stawów.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelit (w tym zakażenie żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);
- zakażenia dróg rodnych;
- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;
- migrena;
- objawy ucisku korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg), tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania pomieszczenia);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak (zgrubiały obrzęk z zakrzepłą krwią);
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci u rąk i nóg;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;

- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki (nagromadzenie się płynu powodujące obrzmienie zmienionej chorobowo tkanki);
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- zakażenia oportunistyczne (nietypowe) (w tym gruźlica i inne zakażenia), które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie;
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- rak, w tym rak układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rodzaj raka skóry);
- zaburzenia układu odpornościowego, które mogą powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia (uszkodzenie nerwów);
- udar;
- podwójne widzenie;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyłę, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby (odkładanie się tłuszczu w komórkach wątroby);
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (choroba immunologiczna obejmująca zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;

- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja jelita (przeziurawienie ściany jelita);
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (zagrożająca życiu reakcja z objawami grypopodobnymi i wysypką w postaci pęcherzy);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);
- zespół toczniopodobny;
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry);
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych;
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni);
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie powodują żadnych objawów i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny (próba wątrobowa).

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Amsparity

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie / blistrze / pudełku tekturowym po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży) pojedynczą ampulko-strzykawkę z lekiem Amsparity można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) nie dłużej niż przez 30 dni (ampulko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Strzykawkę, która była przechowywana w temperaturze pokojowej po wyjęciu z lodówki, **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 30 dni lub wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie ponownie umieszczona w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampulko-strzykawki z lodówki oraz datę, po upływie której należy ją wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Amsparity

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, wersenian disodowy dwuwodny, L-metionina, polisorbata 80 i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Amsparity zawiera polisorbata 80” i „Lek Amsparity zawiera sól”).

Jak wygląda lek Amsparity w ampulko-strzykawce i co zawiera opakowanie

Lek Amsparity 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce do stosowania u dzieci i młodzieży jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 20 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,4 ml roztworu.

Ampulko-strzykawka z lekiem Amsparity jest szklaną strzykawką zawierającą przezroczysty, bezbarwny do bardzo jasnobłękitny roztwór adalimumabu.

Ampułko-strzykawka z lekiem Amsparity jest dostępna w opakowaniu zawierającym 2 ampułko-strzykawki z 2 gazikami nasączonymi alkoholem.

Lek Amsparity może być dostępny w fiolce, ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

lub

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Amsparity (adalimumab)

20 mg

Ampułko-strzykawka zawierająca pojedynczą dawkę, do wstrzykiwań podskórnych

Należy zachować tę ulotkę. Te instrukcje przedstawiają krok po kroku, jak przygotować i wykonać wstrzyknięcie.

Ampułko-strzykawkę z lekiem Amsparity należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Ampułko-strzykawkę z lekiem Amsparity należy przechowywać w oryginalnym pudełku do momentu użycia w celu ochrony przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych.

W razie potrzeby, na przykład podczas podróży, ampułko-strzykawkę z lekiem Amsparity można przechowywać w temperaturze pokojowej do 30°C przez maksymalnie 30 dni.

Lek Amsparity, materiały potrzebne do wstrzykiwań i wszelkie inne leki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Lek Amsparity do wstrzykiwań występuje w postaci jednorazowej ampułko-strzykawki zawierającej pojedynczą dawkę leku.

Nie należy próbować wstrzykiwać leku Amsparity dziecku, dopóki nie zostanie przeczytana i zrozumiana niniejsza Instrukcja użycia. Jeśli lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta zdecyduje, że lek Amsparity może być wstrzykiwany dziecku w domu, osoba, która będzie go podawała, powinna zostać przeszkolona w zakresie prawidłowego jego przygotowywania i wstrzykiwania.

Należy również porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, aby upewnić się, że instrukcje dotyczące dawkowania leku Amsparity zostały prawidłowo zrozumiane. Aby pamiętać kiedy należy podać lek, daty i godziny wstrzykiwania leku można oznaczyć z wyprzedzeniem w kalendarzu.

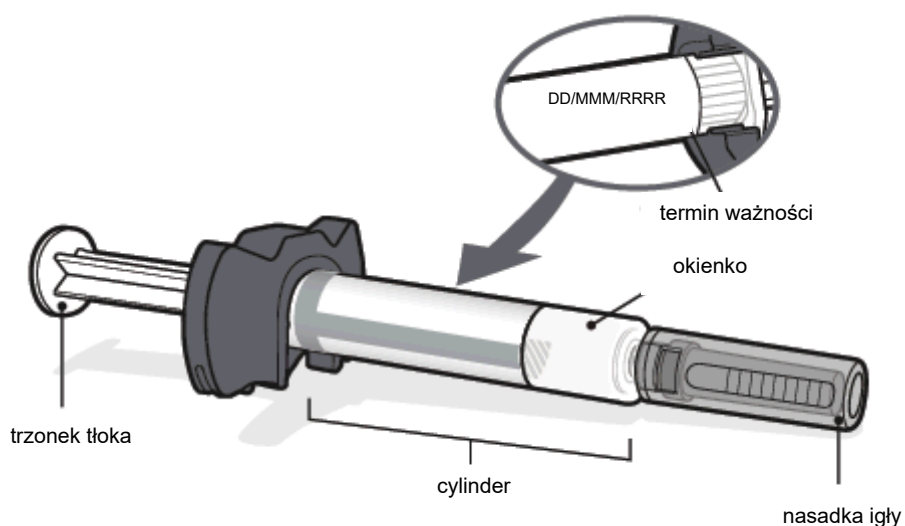
W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących właściwego sposobu wstrzykiwania leku Amsparity należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Po odpowiednim przeszkoleniu lek Amsparity może być wstrzykiwany samodzielnie przez pacjenta albo inną osobę, na przykład przez członka rodziny lub znajomego.

1. Materiały wymagane

- Do wykonania każdego wstrzyknięcia leku Amsparity wymagane będą materiały przedstawione poniżej. Materiały te należy umieścić na czystej, płaskiej powierzchni.
 - 1 ampułko-strzykawka z lekiem Amsparity na tacce, w pudełku
 - 1 wacik nasączony alkoholem, w pudełku
 - 1 wacik bawełniany lub gazik (nie dołączono do opakowania leku Amsparity)
 - Odpowiedni pojemnik na ostre odpady medyczne (nie dołączono do opakowania leku Amsparity).

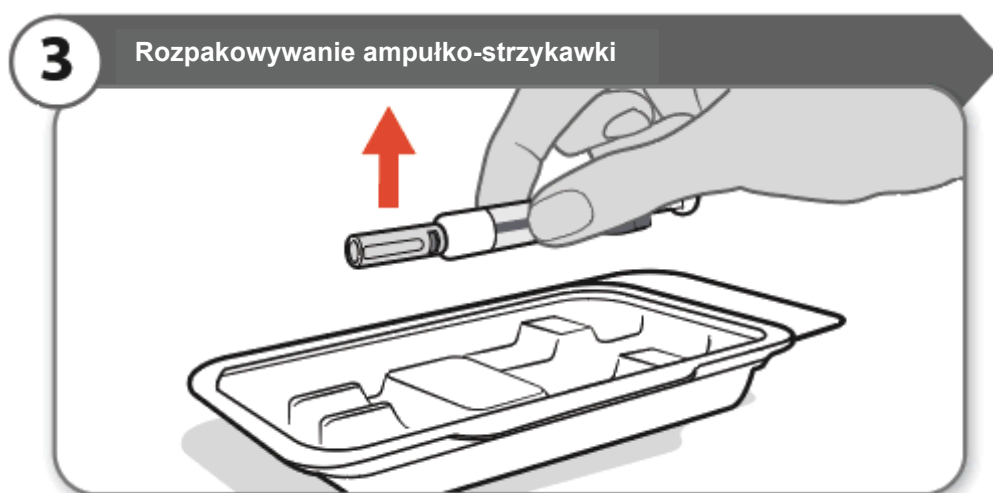
Ważne: w przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących ampułko-strzykawki lub leku Amsparity należy porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.



2. Przygotowanie

- Pudełko z lekiem Amsparity wyjąć z lodówki.
- Otworzyć pudełko i wyjąć tackę zawierającą ampułko-strzykawkę.
- Sprawdzić pudełko i tackę; **nie używać**, jeżeli:
 - upłynął termin ważności
 - produkt był zamrażany lub odmrażany
 - produkt został upuszczony, nawet jeśli wygląda na nieuszkodzony
 - produkt przechowywano poza lodówką przez okres dłuższy niż 30 dni
 - produkt wygląda na uszkodzony
 - naruszono plomby na nowym opakowaniu.
- Jeśli zaistnieje którakolwiek z powyższych sytuacji, ampułko-strzykawkę należy wyrzucić w taki sam sposób, jak zużytą strzykawkę. Lek można wstrzyknąć wyłącznie za pomocą nowej ampułko-strzykawki.
- Umyć ręce mydłem i wodą, i dokładnie osuszyć.

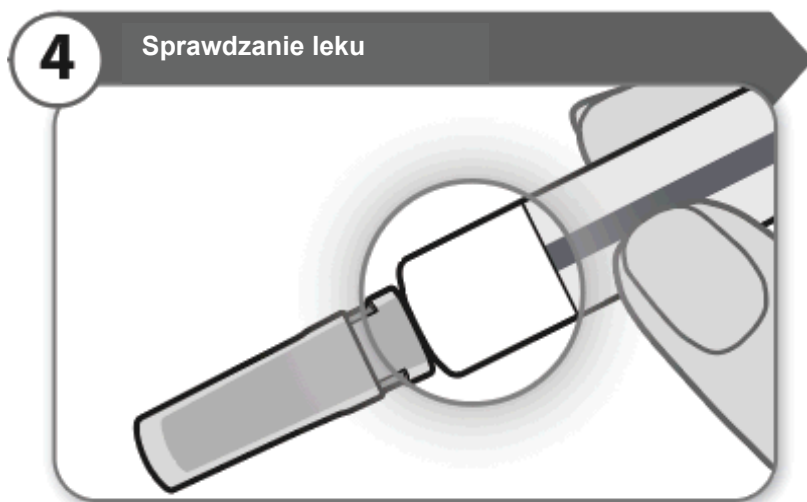
W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leku twojego dziecka należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.



- Oderwać papierową osłonę z tacki.
- Wyjąć 1 ampułko-strzykawkę z tacki, a pudełko z niewykorzystanymi ampułko-strzykawkami włożyć z powrotem do lodówki.
- **Nie wolno** używać strzykawki, jeśli wygląda na uszkodzoną.

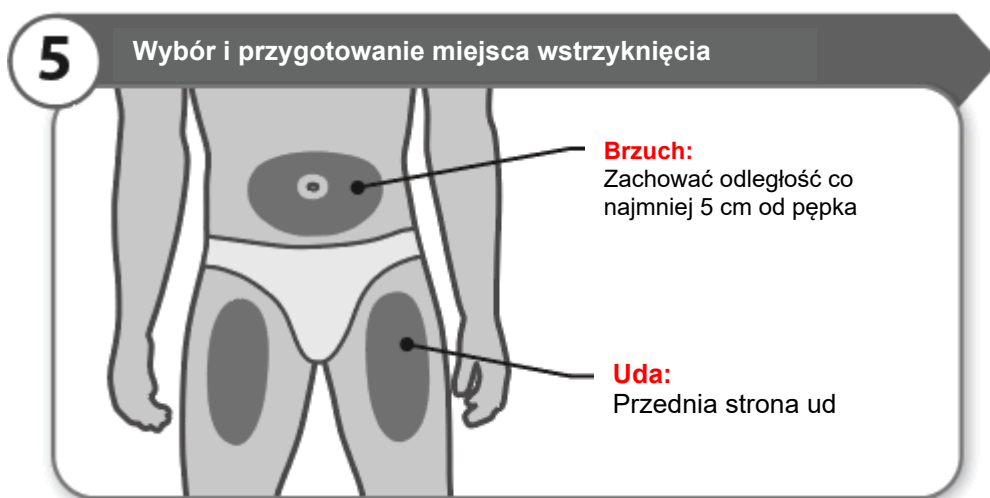
- Ampułko-strzykawkę można stosować bezpośrednio po wyjęciu z lodówki.
- Użycie ampułko-strzykawki ogrzanej do temperatury pokojowej zmniejsza uczucie pieczenia i dyskomfortu. Przed wykonaniem wstrzyknięcia ampułko-strzykawkę należy pozostawić w temperaturze pokojowej, z dala od bezpośredniego światła słonecznego, na 15 do 30 minut.
- **Nie zdejmować** nasadki igły z ampułko-strzykawki do momentu bezpośrednio poprzedzającego wykonanie wstrzyknięcia.

Zawsze należy trzymać ampułko-strzykawkę za cylinder, aby zapobiec jej uszkodzeniu.



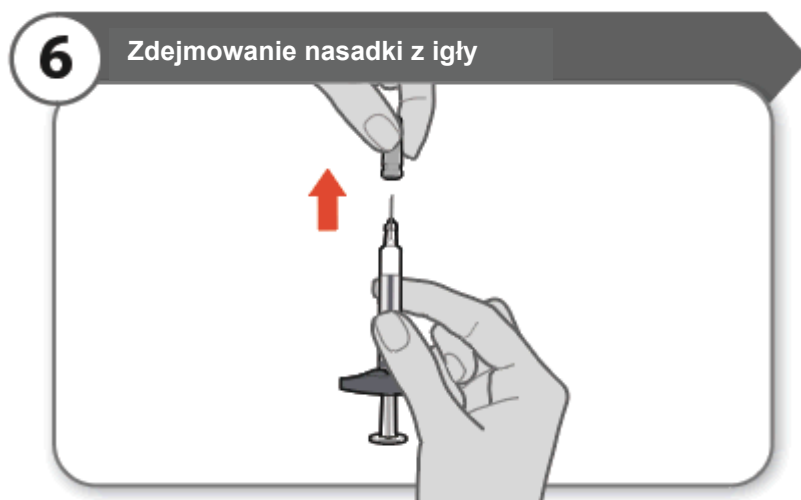
- Obejrzeć uważnie roztwór leku przez okienko.
- Delikatnie przechylić ampułko-strzykawkę do przodu i do tyłu, aby sprawdzić lek.
- **Nie należy** wstrząsać ampułko-strzykawką. Wstrząsanie może uszkodzić lek.
- Upewnić się, że roztwór w ampułko-strzykawce jest przezroczysty i bezbarwny do bardzo jasnobrązowego, i nie zawiera żadnych drobinek ani cząstek. Obecność 1 lub więcej pęcherzyków powietrza w okienku jest zjawiskiem normalnym. **Nie należy** próbować usuwać pęcherzyków powietrza.

W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leku twojego dziecka należy zwrócić się do lekarza dziecka, pielęgniarki lub farmaceuty.



- Przy każdym wykonywaniu wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- **Nie należy** wstrzykiwać w obszarach kostnych ani w miejscach, gdzie skóra jest posiniaczona, zaczerwieniona, obolała (tkliwa) lub twarda. Unikać miejsc, w których występują blizny lub rozstępy.

- U pacjentów z łuszczyką leku **nie należy** wstrzykiwać bezpośrednio na wypukłych, zgrubiałych, zaczerwienionych ani łuszczących się plamach lub zmianach na skórze.
- **Nie wolno** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.
- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Pozostawić miejsce wstrzyknięcia do wyschnięcia.

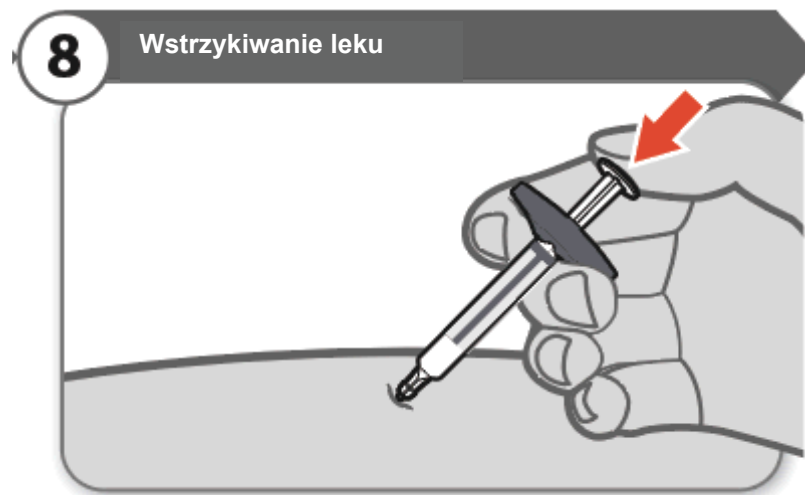


- Uchwycić ampułko-strzykawkę za cylinder strzykawki. Bezpośrednio przed wykonaniem wstrzyknięcia ostrożnie zdjąć nasadkę igły w linii prostej, trzymając ją z dala od siebie.
- Po zdjęciu nasadki igły na końcu igły mogą być widoczne krople leku. Jest to normalne.
- Wyrzucić nasadkę igły do pojemnika na ostre odpady medyczne.

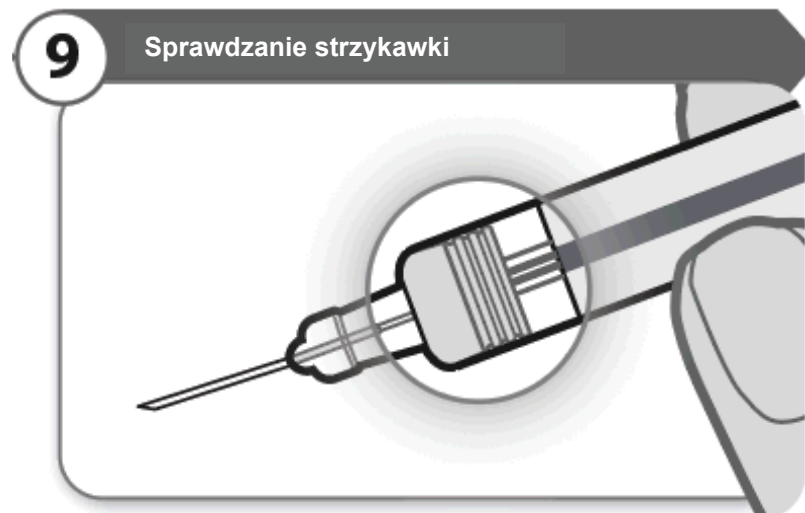
Uwaga: Podczas obchodzenia się z ampułko-strzykawką należy zachować ostrożność, aby uniknąć przypadkowego skaleczenia igłą.



- Delikatnie ścisnąć fałd skóry w oczyszczonym miejscu wstrzyknięcia.
 - Wprowadzić igłę na całą głębokość pod skórę pod kątem 45 stopni, jak przedstawiono to na rysunku.
 - Po wprowadzeniu igły należy zwolnić ściśnięty fałd skóry.
- Ważne:** **Nie należy** wkłuwać igły ponownie pod skórę. Jeśli igła została już wkłuta pod skórę, a osoba wstrzykująca lek zmieni zdanie co do miejsca wstrzyknięcia, wówczas należy użyć nowej ampułko-strzykawki.



- Powoli i ze stałym naciskiem wciskać tłok do końca, aż cylinder strzykawki zostanie opróżniony. Podanie dawki zajmuje zwykle od 2 do 5 sekund.
Uwaga: Po całkowitym wciśnięciu tłoka zaleca się, aby trzymać strzykawkę nieruchomo pod skórą przez dodatkowe 5 sekund.
- Wyciągać igłę ze skóry pod tym samym kątem, pod jakim była wprowadzana.



- Upewnić się, że ampułko-strzykawka została całkowicie opróżniona.
- **Nigdy nie wolno wprowadzać igły ponownie.**
- **Nigdy nie wolno zakładać nasadki igły ponownie.**
Uwaga: Jeśli szary korek nie znajduje się w pozycji przedstawionej na rysunku, możliwe, że nie wstrzyknięto całej zawartości leku. Należy bezzwłocznie porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

10**Usuwanie zużytej strzykawki**

- Zużyta strzykawkę należy natychmiast wyrzucić zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty i zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi zdrowia i bezpieczeństwa.

11**Po wykonaniu wstrzyknięcia**

- Należy uważnie przyjrzeć się miejscu wstrzyknięcia. Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia pojawiła się krew, można do miejsca wstrzyknięcia delikatnie przycisnąć na kilka sekund czysty wacik lub gazik.
- **Nie trzeć** miejsca wstrzyknięcia.
Uwaga: Wszelkie nieużyte strzykawki należy przechowywać w lodówce w oryginalnym pudełku.

Więcej informacji, patrz Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Amsparity 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań adalimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaze pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem podawania leku Amsparity dziecku i w trakcie leczenia. „Kartę przypominającą dla pacjenta” powinien mieć przy sobie opiekun dziecka lub dziecko.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określoneму dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Amsparity i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amsparity
3. Jak stosować lek Amsparity
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Amsparity
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Amsparity i w jakim celu się go stosuje

Lek Amsparity zawiera substancję czynną, adalimumab — lek działający na układ odpornościowy (obronny) organizmu twojego dziecka

Lek Amsparity jest przeznaczony do stosowania w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży
- łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży
- zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Substancja czynna leku Amsparity, adalimumab, jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem w organizmie.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które jest częścią układu odpornościowego (obronnego) i występuje na podwyższonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Poprzez przyłączenie do TNF α lek Amsparity blokuje jego działanie i zmniejsza proces zapalny w przebiegu tych chorób.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, której pierwsze objawy zwykle pojawiają się w dzieciństwie.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17. Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków dziecko otrzyma lek Amsparity w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży jest chorobą zapalną stawów i miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Amsparity stosuje się w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli leki te nie będą wystarczająco skuteczne dziecko otrzyma lek Amsparity w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczone zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

Lek Amsparity stosowany jest w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leki stosowane na skórę i fototerapie były nieskuteczne lub są nieodpowiednie.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną chorobą zapalną skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak fałdy podpiersiowe, pod pachami, na wewnętrznych powierzchniach ud, w fałdach pachwinowych i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży w wieku od 12 lat. Lek Amsparity może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjent otrzyma lek Amsparity.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Dziecko z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzyma najpierw inne leki. Jeśli dziecko nie będzie wykazywało wystarczająco dobrej odpowiedzi na te leki, otrzyma ono lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Wrzodzące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego. Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu wrzodzącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Dziecko może najpierw otrzymać inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków dziecko otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia objawów choroby.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek Amsparity działa, zmniejszając ten stan zapalny.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków dziecko otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amsparity

Kiedy nie stosować leku Amsparity

- Jeśli dziecko ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u dziecka występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica, posocznica (zakażenie krwi) lub inne zakażenia oportunistyczne (nietypowe zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego). Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka występują objawy zakażenia, np. gorączka, skaleczenia, uczucie zmęczenia, problemy stomatologiczne (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- Jeśli u dziecka występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka występuje lub występowała w przeszłości ciężka choroba serca (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Amsparity należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Ważne jest, aby opiekun dziecka i lekarz zapisali nazwę i numer serii leku podawanego dziecku.

Reakcje alergiczne

- Jeśli dziecko ma reakcje alergiczne z takimi objawami, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka, należy przerwać wstrzykiwanie leku Amsparity i natychmiast skontaktować się z lekarzem dziecka, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli dziecko ma zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Amsparity należy

skonsultować się z lekarzem dziecka. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Amsparity może się zwiększyć podatność na zakażenia u dziecka. Ryzyko to może być większe, jeśli dziecko ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie albo inne zakażenia oportunistyczne (wywoływane przez drobnoustroje zwykle niepowodujące zakażeń) i posocznica (zakażenie krwi). W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka wystąpią takie objawy, jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub problemy stomatologiczne. Lekarz może zalecić tymczasowe wstrzymanie stosowania leku Amsparity.

Gruźlica

- U pacjentów leczonych adalimumabem obserwowano przypadki gruźlicy, dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Amsparity lekarz sprawdzi, czy u dziecka nie występują objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „Karty przypominającej dla pacjenta”.
- Bardzo ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli dziecko chorowało na gruźlicę lub miało bliski kontakt z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Jeśli u dziecka występuje czynna postać gruźlicy, nie należy stosować leku Amsparity.
- Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli dziecko otrzymywało profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
- Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi dziecka.

Podróże / nawracające zakażenia

- Jeśli dziecko mieszkało lub podróżowało w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.
- Jeśli u dziecka występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.
- Opiekun dziecka i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Amsparity. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka wystąpią objawy zakażenia, takie jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy stomatologiczne.

Zapalenie wątroby typu B

- Jeśli dziecko jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli uważa się, że dziecko należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami wirusa HBV adalimumab może spowodować reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u dziecka przyjmującego inne leki osłabiające odporność układu odpornościowego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- Jeżeli u dziecka planowany jest zabieg chirurgiczny lub stomatologiczny, należy powiedzieć jego lekarzowi, że przyjmuje ono lek Amsparity. Lekarz może zalecić tymczasowe przerwanie stosowania leku Amsparity.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwinie się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Amsparity lub kontynuować jego podawanie. Jeśli u dziecka wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych albo drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi dziecka.

Szczepienia

- Niektóre szczepionki zawierają żywe, choć osłabione, postacie bakterii lub wirusów chorobotwórczych, które mogą spowodować wystąpienie zakażenia, i nie należy ich stosować w czasie stosowania leku Amsparity. Przed zastosowaniem jakiejkolwiek szczepionki u dziecka należy skonsultować się z jego lekarzem. Zaleca się, o ile to możliwe, aby u dzieci przed rozpoczęciem leczenia lekiem Amsparity przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Jeśli kobieta otrzymuje lek Amsparity w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Amsparity w okresie ciąży, aby mogli zdecydować, kiedy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka występuje lub występowała w przeszłości ciężka choroba serca. Jeśli u dziecka otrzymującego lek Amsparity występuje łagodna niewydolność serca, musi być ona dokładnie monitorowana przez lekarza dziecka. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u dziecka wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwory

- U dorosłych i dzieci przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF α w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu ryzyko wystąpienia chłoniaka oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego. U dzieci przyjmujących lek Amsparity ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Jeśli dziecko przyjmuje jednocześnie azatioprynę lub merkaptopurynę i lek Amsparity, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.

- Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Jeśli podczas leczenia lub po jego zakończeniu u dziecka pojawią się nowe obszary zmian skórnych lub jeśli istniejące zmiany na skórze lub obszary uszkodzeń zmieniają wygląd, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi.
- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNFα. Jeśli dziecko choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, należy omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNFα jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach leczenie lekiem Amsparity może powodować zespół toczniopodobny. Jeśli u dziecka wystąpią takie objawy jak, uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie, należy skontaktować się z jego lekarzem.

Amsparity a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Amsparity można przyjmować w połączeniu z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyną, hydroksychlorochiną, leflunomidem lub preparatami złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

U dziecka nie należy stosować równocześnie leku Amsparity i leków zawierających substancje czynne takie jak anakinra lub abatacept, ponieważ zwiększają one ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. Jednoczesne stosowanie adalimumabu i innych antagonistów TNF oraz anakinry lub abataceptu nie jest zalecane ze względu na możliwe zwiększone ryzyko zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w celu zapobiegnięcia ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Amsparity.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek Amsparity można stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, jeżeli jest to bezwzględnie konieczne.

Badanie dotyczące ciąży nie wykazało wyższego ryzyka wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.

Lek Amsparity może być stosowany podczas karmienia piersią.

Jeśli pacjentka otrzymywała lek Amsparity w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia. Należy koniecznie poinformować lekarza dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Amsparity w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Amsparity może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu leku Amsparity może wystąpić wrażenie wirowania pomieszczenia (zawroty głowy) i zaburzenia widzenia.

Lek Amsparity zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,16 mg polisorbátu 80 w każdej jednodawkowej fiolce o pojemności 0,8 ml, co odpowiada 0,2 mg/ml polisorbátu 80. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek Amsparity zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce 0,8 ml, co oznacza że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Amsparity

Ten lek należy zawsze podawać dziecku zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Amsparity, jeśli zaistnieje taka potrzeba.

Lek Amsparity wstrzykuje się podskórnie.

Dzieci i młodzież z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Amsparity to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Amsparity to 20 mg co drugi tydzień.

Młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg lub powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z łuszczycą

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Amsparity to 20 mg jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia kolejna dawka 20 mg. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia kolejna dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia, dawka 40 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg raz na tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie po dwóch tygodniach dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby).

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 40 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie po upływie dwóch tygodni 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 80 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dziecku dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity wynosi 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dziecku dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu wstrzykiwania leku Amsparity podano w „Instrukcji użycia”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Amsparity

Jeśli przypadkowo wstrzyknięto większą ilość leku Amsparity lub dawkę leku wstrzykiwano częściej niż jest to zalecane, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą i poinformować o podaniu dziecku dawki większej niż wymagana. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku lub fiolkę, nawet jeśli są one puste.

Przyjęcie mniejszej niż zalecana dawki leku Amsparity

Jeśli przypadkowo wstrzyknięto mniejszą ilość leku Amsparity lub dawkę leku wstrzykiwano rzadziej niż jest to zalecane, należy skontaktować się telefonicznie z lekarzem lub farmaceutą i poinformować o podaniu dziecku dawki mniejszej niż wymagana. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku lub fiolkę, nawet jeśli są one puste.

Pominięcie przyjęcia leku Amsparity

Jeśli opiekun zapomni wykonać dziecku wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Amsparity, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Amsparity

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Amsparity należy omówić z lekarzem dziecka. Po zaprzestaniu przyjmowania leku u dziecka mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być

poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Amsparity.

W przypadku pojawienia się któregośkolwiek poniższych objawów **należy pilnie wezwać pomoc medyczną**:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W przypadku pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów **należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza**:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, złe samopoczucie, rany, problemy stomatologiczne, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, uczucie osłabienia lub zmęczenia bądź kaszel;
- objawy ze strony układu nerwowego, na przykład mrowienie, drętwienie, podwójne widzenie lub osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych;
- objawy nowotworu złośliwego skóry, na przykład guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, błądź.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- ból brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból mięśni lub stawów.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelit (w tym zakażenie żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);
- zakażenia dróg rodnych;
- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;

- migrena;
- objawy ucisku korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg), tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania pomieszczenia);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak (zgrubiały obrzęk z zakrzepłą krwią);
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci u rąk i nóg;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki (nagromadzenie się płynu powodujące obrzmienie zmienionej chorobowo tkanki);
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- zakażenia oportunistyczne (nietypowe) (w tym gruźlica i inne zakażenia), które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie;
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- rak, w tym rak układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rodzaj raka skóry);
- zaburzenia układu odpornościowego, które mogą powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia (uszkodzenie nerwów);
- udar;
- podwójne widzenie;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;

- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyłę, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby (odkładanie się tłuszczu w komórkach wątroby);
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (choroba immunologiczna, obejmująca zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja jelita (przeziurawienie ściany jelita);
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (zagrożająca życiu reakcja z objawami grypopodobnymi i wysypką w postaci pęcherzy);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);
- zespół toczniopodobny;
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry);
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych;
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórą, której towarzyszy osłabienie mięśni);
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie powodują żadnych objawów i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 z 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny (próba wątrobową).

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Amsparity

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie / pudełku tekturowym po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży) pojedynczą fiolkę z lekiem Amsparity można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) nie dłużej niż przez 30 dni. Fiolkę należy chronić przed światłem. Fiolkę, która była przechowywana w temperaturze pokojowej po wyjęciu

z lodówki, **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 30 dni lub wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie ponownie umieszczona w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia fiolki z lodówki oraz datę, po upływie której należy ją wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Amsparity

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, wersenian disodowy dwuwodny, L-metionina, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Amsparity zawiera polisorbat 80” i „Lek Amsparity zawiera sól”).

Jak wygląda lek Amsparity w fiolce i co zawiera opakowanie

Lek Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Fiolka z lekiem Amsparity jest szklaną fiolką zawierającą przezroczysty, bezbarwny do bardzo jasnobrązowego roztwór adalimumabu. Jedno opakowanie zawiera 2 pudełka, w każdym 1 fiolka, 1 pusta jałowa strzykawka, 1 igła, 1 nasadka na fiolkę i 2 gaziki nasączone alkoholem.

Lek Amsparity może być dostępny w fiolce, ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

lub

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Instrukcje przygotowania i wykonania wstrzyknięcia leku Amsparity:

W poniższych instrukcjach objaśniano, jak wstrzykiwać lek Amsparity. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.

Nie należy próbować wstrzykiwać leku Amsparity, dopóki nie zostanie przeczytana i zrozumiana niniejsza Instrukcja użycia. Jeśli lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta zdecyduje, że lek Amsparity może być wstrzykiwany w domu, osoba, która będzie go podawała, powinna zostać przeszkolona w zakresie prawidłowego jego przygotowania i wstrzykiwania.

Należy również porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, aby upewnić się, że instrukcje dotyczące dawkowania leku Amsparity zostały prawidłowo zrozumiane. Aby pamiętać kiedy należy podać lek, daty i godziny wstrzykiwania leku można oznaczyć z wyprzedzeniem w kalendarzu.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących właściwego sposobu wstrzykiwania leku Amsparity należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

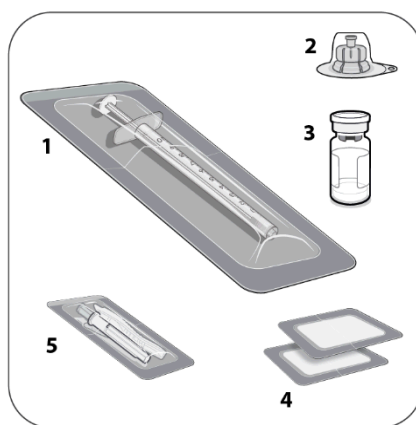
Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

Niewykonanie następujących czynności, zgodnie z podanym opisem, może spowodować zanieczyszczenie, które może doprowadzić do powstania zakażenia u dziecka.

Leku nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z żadnymi innymi lekami.

1) Przygotowanie

- Należy upewnić się, że wiemy jaka jest właściwa ilość (objętość) leku, którą należy podać. Jeśli nie wiemy jaka to ilość, należy **PRZERWAĆ PRZYGOTOWANIA** i porozmawiać z lekarzem dziecka, pielęgniarką lub farmaceutą, aby uzyskać dalsze instrukcje.
- Potrzebny będzie specjalny pojemnik na odpady, taki jak pojemnik na ostre odpady medyczne lub inny zgodnie z instrukcjami, lekarza dziecka, pielęgniarki lub farmaceuty. Pojemnik umieścić na blacie, na którym będzie przygotowywany lek.
- Umyć dokładnie ręce
- Z opakowania wyjąć jedno pudełko zawierające jedną strzykawkę, jedną nasadkę na fiolkę, jedną fiolkę, dwa gaziki nasączone alkoholem i jedną igłę. Jeśli w opakowaniu znajduje się drugie pudełko z zestawem do następnego wstrzyknięcia, należy natychmiast ponownie umieścić je w lodówce.
- Sprawdzić termin ważności na pudełku, którego zawartość mamy użyć. **NIE** stosować żadnego z elementów zestawu po upływie terminu ważności umieszczonego na pudełku.
- Poszczególne elementy zestawu ułożyć na czystej powierzchni, **NIE NALEŻY** wyjmować ich jeszcze z opakowań, w których się znajdują.
 - Jedna 1 ml strzykawka (1)
 - Jedna nasadka na fiolkę (2)
 - Jedna fiolka leku Amsparity do wstrzykiwań do stosowania u dzieci (3)
 - Dwa gaziki nasączone alkoholem (4)
 - Jedna igła (5)

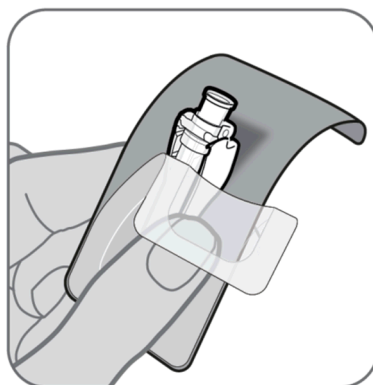


Lek Amsparity występuje w postaci przezroczystego i bezbarwnego do jasnobrązowego płynu, i nie zawiera żadnych drobinek ani cząstek. **NIE** stosować, jeśli płyn zawiera drobinek lub cząstki.

2) Przygotowanie dawki leku Amsparity do wstrzyknięcia

Zasady ogólne: **NIE** usuwać żadnego z elementów zestawu do momentu wykonania wstrzyknięcia.

- Przygotować igłę częściowo odlepiając folię i otwierając opakowanie w końcu znajdującym się najbliżej żółtej złączki igły. Otworzyć opakowanie na tyle, aby odsłonić żółtą złączkę igły. Położyć opakowanie przezroczystą stroną do góry.

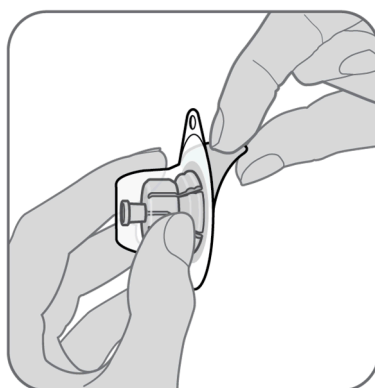


- Ściągnąć z fiolki biały plastikowy kapsel i odsłonić wierzch korka fiolki.

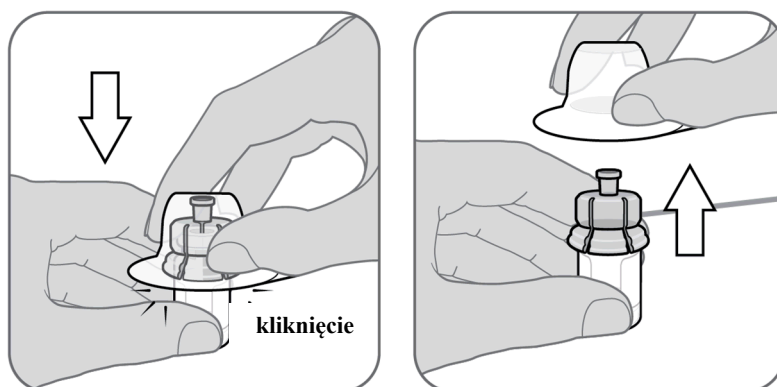


- Użyć jednego z gazików nasączonych alkoholem do przetrucia korka fiolki. **NIE** dotykać korka fiolki po przetrzaniu gazikiem nasączonym alkoholem.

- Odlepić przykrywkę z opakowania zawierającego nasadkę na fiolkę, ale nie wyjmować nasadki.



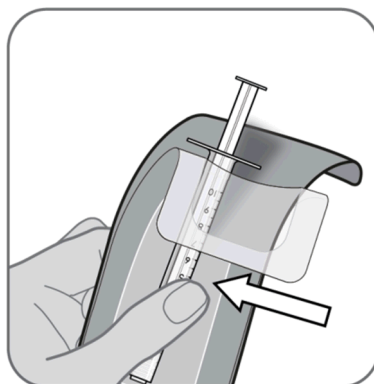
- Uchwycić fiolkę trzymając ją korkiem do góry.
- Pozostawiając nasadkę na fiolkę w przezroczystym opakowaniu, przymocować ją do korka fiolki naciskając tak długo aż nasadka zaskoczy.
- Po upewnieniu się, że nasadka jest przymocowana do fiolki, zdjąć opakowanie z nasadki.
- Delikatnie postawić fiolkę z nasadką na czystym blacie. Uważać, aby się nie przewróciła. **NIE** dotykać nasadki.



- Przygotować strzykawkę częściowo odlepiając folię i otwierając opakowanie w końcu znajdującym się najbliżej białego tłoka strzykawki.
- Otworzyć opakowanie tak, aby odsłonić biały tłok strzykawki, ale nie wyjmować strzykawki z opakowania.
- Uchwycić opakowanie ze strzykawką i **POWOLI** odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,1 ml poza przepisaną dawkę (na przykład, jeśli przepisana dawka wynosi 0,5 ml, odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,6 ml). Bez względu na wielkość przepisanej dawki **NIGDY** nie odciągać tłoka dalej niż do oznakowania 0,9 ml.
- Objętość przepisanej dawki należy pobrać później.
- **NIE** wyciągać całego tłoka ze strzykawki.

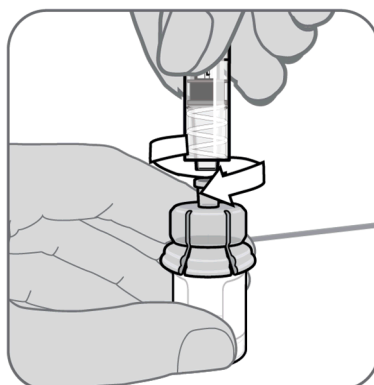
UWAGA

Jeśli biały tłok zostanie całkowicie wyciągnięty ze strzykawki, należy wyrzucić strzykawkę i skontaktować się z dostawcą leku Amsparity, aby otrzymać nową strzykawkę. **NIE** podejmować próby ponownego wprowadzenia białego tłoka do strzykawki.

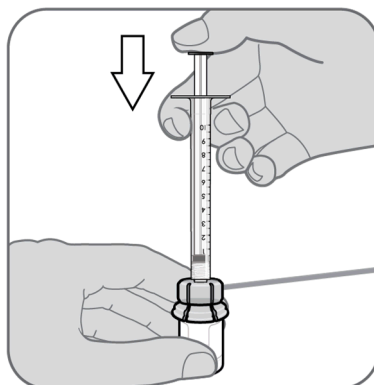


Dawka + 0,1 ml

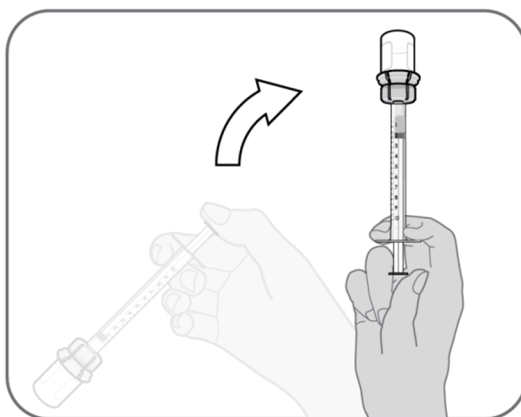
- **NIE** posługiwać się białym tłokiem, aby wyjąć strzykawkę z opakowania. Uchwycić strzykawkę w części kalibrowanej i wyciągnąć strzykawkę z opakowania. W żadnym momencie **NIE** odkładać strzykawki.
- Mocno przytrzymując nasadkę na fiolce, wprowadzić końcówkę strzykawki do nasadki i jedną ręką przekręcać strzykawkę zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż zostanie dobrze osadzona. **NIE** dociskać zbyt mocno.



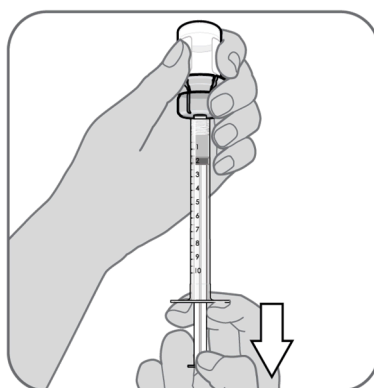
- Trzymając fiolkę wepchnąć biały tłok do końca. Ta czynność jest bardzo ważna dla pobrania odpowiedniej dawki leku.



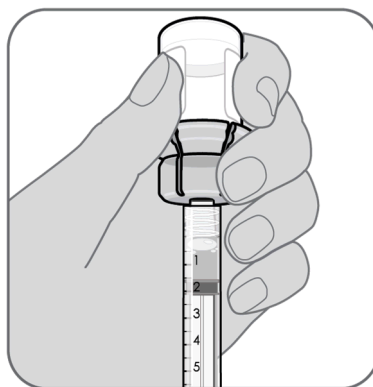
- Utrzymując biały tłok w strzykawce, należy odwrócić fiolkę i strzykawkę dnem do góry.



- **POWOLI** odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,1 ml poza przepisaną dawkę. Jest to ważne dla pobrania odpowiedniej dawki leku. Objętość przepisanej dawki zostanie ustalona w punkcie 4. „Przygotowanie dawki”. Jeśli na przykład przepisana dawka wynosi 0,5 ml, należy odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,6 ml. Widać jak płyn przechodzi z fiolki do strzykawki.



- Wepchnąć z powrotem biały tłok, aby wprowadzić płyn z powrotem do fiolki. Ponownie **POWOLI** odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,1 ml poza przepisaną dawkę, co jest ważne dla pobrania odpowiedniej dawki i aby zapobiec pojawieniu się w płynie pęcherzyków powietrza lub wypełnionych powietrzem przestrzeni. Objętość przepisanej dawki zostanie ustalona w punkcie 4. „Przygotowanie dawki”.

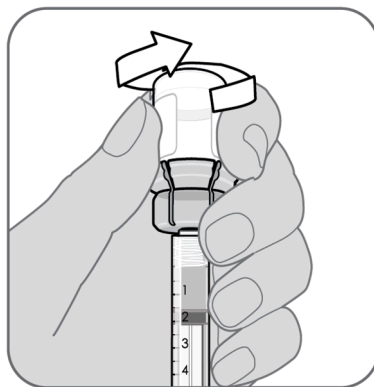


- Jeśli w płynie w strzykawce widoczne są pęcherzyki powietrza lub wypełnione powietrzem przestrzenie, proces można powtórzyć do 3 razy. **NIE** potrząsać strzykawką.

UWAGA

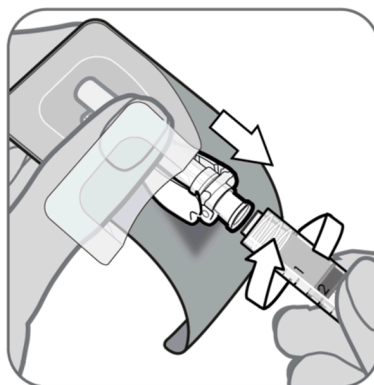
Jeśli biały tłok zostanie całkowicie wyciągnięty ze strzykawki, należy wyrzucić strzykawkę i skontaktować się z dostawcą leku Amsparity, aby otrzymać nową strzykawkę. **NIE** podejmować próby ponownego wprowadzenia białego tłoka do strzykawki.

- Trzymając strzykawkę w części kalibrowanej w pozycji pionowej, usunąć nasadkę wraz z fiolką odkręcając nasadkę drugą ręką. Należy się upewnić, że nasadka z fiolką zostały usunięte ze strzykawki. **NIE** dotykać końcówki strzykawki.



- Jeśli w pobliżu końcówki strzykawki widoczny jest duży pęcherzyk powietrza lub wypełniona powietrzem przestrzeń, należy **POWOLI** przesunąć biały tłok, aż do momentu pojawienia się płynu w końcówce strzykawki. **NIE** przesunąć białego tłoka poza położenie oznaczające przepisaną dawkę.
- Na przykład, jeśli przepisana dawka wynosi 0,5 ml, **NIE** przesunąć białego tłoka poza położenie oznakowane 0,5 ml.
- Należy sprawdzić czy objętość płynu pozostałego w strzykawce jest co najmniej równa objętości przepisanej dawki. Jeśli pozostała objętość jest mniejsza niż objętość przepisanej dawki, **NIE WOLNO** używać strzykawki i należy porozmawiać z lekarzem dziecka, pielęgniarką lub farmaceutą.
- Wolną ręką chwycić opakowanie z igłą, żółtym łącznikiem igły do dołu.

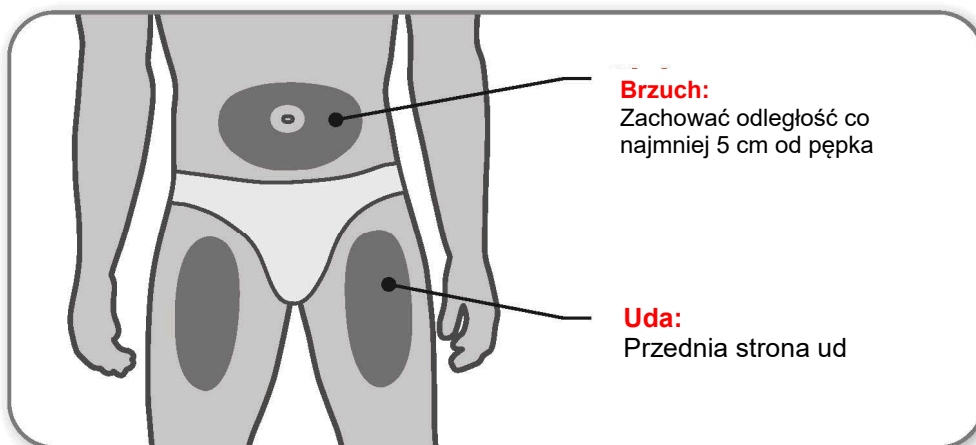
- Trzymając strzykawkę do góry, wprowadzić końcówkę strzykawki do żółtego łącznika igły i przekręcić strzykawkę jak to pokazuje strzałka na rysunku, aż będzie stabilna. Igła jest teraz umocowana w strzykawce.



- Zdjąć opakowanie igły, ale **NIE** usuwać przezroczystej osłonki igły.
- Umieścić strzykawkę na czystej powierzchni blatu. Natychmiast rozpocząć przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i dawki.

3) Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

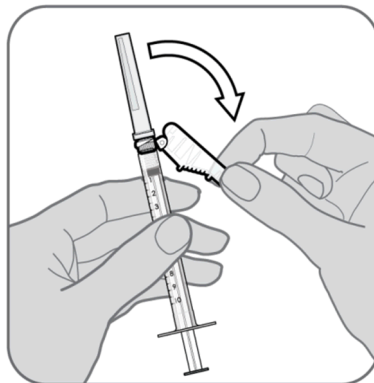
- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu. **NIE** wykonywać wstrzyknięcia w tym samym miejscu co ostatnim razem.
- Nowe miejsce wstrzyknięcia powinno się znajdować w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.



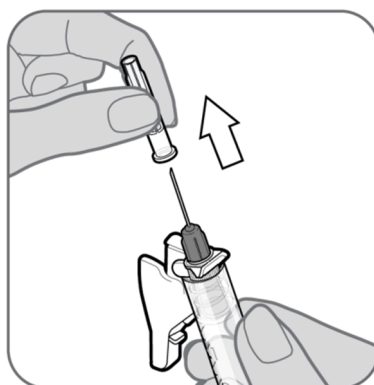
- **NIE** wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda. Może to być oznaką zakażenia i dlatego należy porozmawiać z lekarzem dziecka.
 - Jeśli dziecko choruje na łuszczycę, leku nie należy wstrzykiwać bezpośrednio na wypukłych, zgrubiałych, zaczerwienionych ani łuszczących się plamach lub zmianach na skórze.
- Aby zmniejszyć możliwość zakażenia, przetrzeć miejsce wstrzyknięcia innym gazikiem nasączonym alkoholem. **NIE** dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

4) Przygotowanie dawki

- Uchwycić strzykawkę w pozycji igłą do góry.
- Drugą ręką pociągnąć różową osłonkę igły w kierunku strzykawki.



- Usunąć przezroczystą osłonkę igły pociągając prosto do góry drugą ręką.

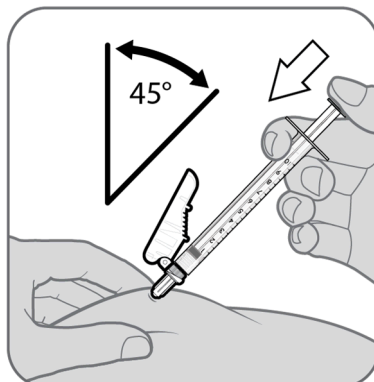


- Igła jest jałowa.
- **NIE** dotykać igły.
- **NIE** odkładać strzykawki w żadnym momencie po zdjęciu przezroczystej osłonki igły.
- **NIE** próbować ponownie nałożyć przezroczystej osłonki na igłę.
- Trzymać strzykawkę na poziomie oczu, igłą do góry, aby wyraźnie widzieć ilość leku w strzykawce. Uważać, aby nie prysnąć płynem do oka.
- Sprawdzić powtórnie ilość przepisanego leku.
- Delikatnie wpychać biały tłok do strzykawki, aż do momentu kiedy ilość płynu w strzykawce będzie równa ilości przepisanej. Nadmiar płynu może ulać się ze strzykawki podczas naciskania białego tłoka. **NIE** wycierać igły lub strzykawki.

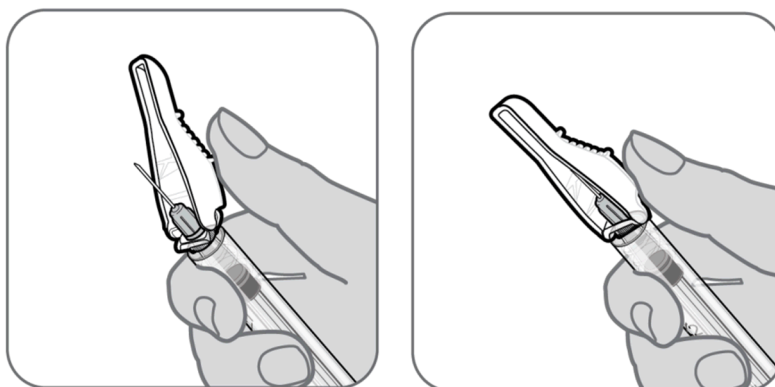
5) Wstrzykiwanie leku Amsparity

- Wolną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.
- W drugiej ręce trzymać strzykawkę pod kątem 45° do powierzchni ciała.
- Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w skórę.
- Zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Powoli i ze stałym naciskiem wciskać biały tłok w celu wstrzyknięcia leku, aż cylinder strzykawki zostanie opróżniony.

- Kiedy strzykawka jest pusta, wyjąć igłę ze skóry, trzymając ją pod tym samym kątem, jak podczas wprowadzania.
- Upewnić się, że strzykawka została całkowicie opróżniona.



- Delikatnie nałożyć różową osłonkę na igłę i osadzić w miejscu. Odłożyć strzykawkę z igłą na blat. **NIE** nakładać ponownie przezroczystej osłonki na igłę.



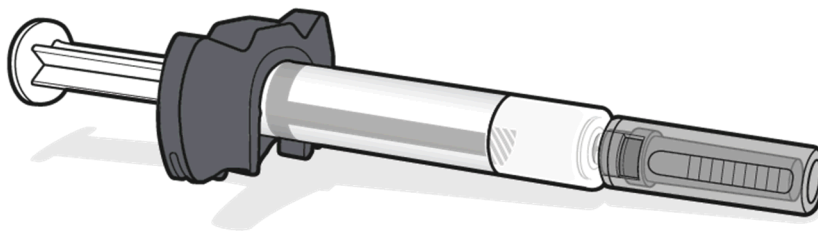
- Przy pomocy gazika uciskać miejsce wstrzyknięcia przez 10 sekund. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** trzeć miejsca wstrzyknięcia. Można nałożyć plaster z opatrunkiem.

6) Wyrzucanie wstrzykiwacza

- Potrzebny będzie specjalny pojemnik na odpady, taki jak pojemnik na ostre odpady medyczne lub inny zgodnie z instrukcjami lekarza dziecka, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Umieścić strzykawkę z igłą, fiolkę i nasadkę na fiolkę w specjalnym pojemniku na ostre odpady medyczne. **NIE** wyrzucać tych elementów do odpadków domowych.
- W **ŻADNYM WYPADKU NIE WOLNO** ponownie używać strzykawki, igły, fiolki ani nasadki na fiolkę.
- Przez cały czas trzymać specjalny pojemnik w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Wyrzucić wszystkie inne zużyte elementy zestawu do pojemnika z odpadami domowymi.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce adalimumab



Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaze pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem podawania leku Amsparity i w trakcie leczenia. „Kartę przypominającą dla pacjenta” należy nosić przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Amsparity i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amsparity
3. Jak stosować lek Amsparity
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Amsparity
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Amsparity i w jakim celu się go stosuje

Lek Amsparity zawiera substancję czynną, adalimumab — lek działający na układ odpornościowy (obronny) organizmu.

Lek Amsparity jest przeznaczony do stosowania w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- reumatoidalne zapalenie stawów
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u dzieci i młodzieży
- zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- łuszczycowe zapalenie stawów
- łuszczyca
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
- choroba Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz
- nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka.

Substancja czynna leku Amsparity, adalimumab, jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem w organizmie.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które jest częścią układu odpornościowego (obronnego) i występuje na podwyższonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Poprzez przyłączenie do TNF α lek Amsparity blokuje jego działanie i zmniejsza proces zapalny w przebiegu tych chorób.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pacjenci mogą najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby takie, jak metotreksat. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjent otrzyma lek Amsparity w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek Amsparity można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Amsparity może spowolnić szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i przyczynić się do poprawy stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Amsparity stosuje się w połączeniu z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Amsparity.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, której pierwsze objawy zwykle pojawiają się w dzieciństwie.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat. Pacjenci mogą najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjenci otrzymają lek Amsparity w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży jest chorobą zapalną stawów i miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Amsparity stosuje się w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci mogą najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli leki te nie będą wystarczająco skuteczne pacjenci otrzymają lek Amsparity w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

Lek Amsparity stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu tych chorób. Pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzymają najpierw inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjent otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów występującej choroby.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Amsparity może spowolnić szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i przyczynić się do poprawy stanu czynnościowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczone zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leki stosowane na skórę i fototerapie były nieskuteczne lub są nieodpowiednie.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną chorobą zapalną skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak fałdy podpiersiowe, pod pachami, na wewnętrznych powierzchniach ud, w fałdach pachwinowych i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Lek Amsparity może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjent otrzyma lek Amsparity.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych i dzieci

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych i dzieci w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymają najpierw inne leki. Jeśli pacjent nie będzie wykazywał wystarczająco dobrej odpowiedzi na te leki, otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mogą otrzymać najpierw inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjent otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek Amsparity działa, zmniejszając ten stan zapalny.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu

- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. Jeśli pacjent nie będzie wykazywał wystarczająco dobrej odpowiedzi na te leki, otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów występującej choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amsparity

Kiedy nie stosować leku Amsparity

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica, posocznica (zakażenie krwi) lub inne zakażenia oportunistyczne (nietypowe zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego). Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład gorączka, rany, uczucie zmęczenia, problemy stomatologiczne (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości ciężka choroba serca (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Amsparity należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Ważne jest, aby pacjent i lekarz zapisali nazwę i numer serii przyjmowanego leku.

Reakcje alergiczne

- Jeśli pacjent ma reakcje alergiczne z objawami, takimi jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka, należy przerwać wstrzykiwanie leku Amsparity i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli pacjent ma zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Amsparity należy skonsultować się z lekarzem. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Amsparity może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko to może być większe, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie albo inne zakażenia oportunistyczne (wywoływane przez drobnoustroje zwykle niepowodujące zakażeń) i posocznica (zakażenie krwi). W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub problemy stomatologiczne. Lekarz może zalecić tymczasowe wstrzymanie stosowania leku Amsparity.

Gruźlica

- U pacjentów leczonych adalimumabem obserwowano przypadki gruźlicy, dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Amsparity lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „Karty przypominającej dla pacjenta”.
- Bardzo ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości.
- Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymywał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
- Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Podróże / nawracające zakażenia

- Jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, w których endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- Jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- Pacjent powinien zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Amsparity. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zakażenia, takie jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy stomatologiczne.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), choruje na zapalenie wątroby typu B lub uważa, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami wirusa HBV adalimumab może spowodować reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki osłabiające odpowiedź układu odpornościowego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Amsparity. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Amsparity. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zakażenia, takie jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy stomatologiczne.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Amsparity. Lekarz może zalecić tymczasowe przerwanie stosowania leku Amsparity.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwinie się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Amsparity lub kontynuować jego podawanie. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Szczepienia

- Niektóre szczepionki zawierają żywe, choć osłabione, postacie bakterii lub wirusów chorobotwórczych, które mogą spowodować wystąpienie zakażenia, i nie należy ich stosować w czasie stosowania leku Amsparity. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, o ile to możliwe, aby u dzieci przed rozpoczęciem leczenia lekiem Amsparity przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Jeśli kobieta otrzymuje lek Amsparity w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Amsparity w okresie ciąży, aby mogli zdecydować, kiedy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości ciężka choroba serca. Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Amsparity występuje łagodna niewydolność serca, musi być ona dokładnie monitorowana przez lekarza. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów może dojść do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwory

- U dorosłych i dzieci przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF α w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu ryzyko wystąpienia chłoniaka oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od

przeciętnego. U pacjentów przyjmujących lek Amsparity ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę oraz lek Amsparity, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

- Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Jeśli podczas leczenia lub po jego zakończeniu u pacjenta pojawią się nowe zmiany skórne lub jeśli istniejące zmiany na skórze lub obszary uszkodzeń zmieniają wygląd, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF α . Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF α jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach leczenie lekiem Amsparity może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią takie objawy jak, uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Amsparity a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Amsparity można przyjmować w połączeniu z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyną, hydroksychlorochiną, leflunomidem lub preparatami złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku Amsparity i leków zawierających substancje czynne, takie jak anakinra lub abatacept, ponieważ zwiększają one ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. Jednoczesne stosowanie adalimumabu i innych antagonistów TNF oraz anakinry lub abataceptu nie jest zalecane ze względu na możliwe zwiększone ryzyko zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w celu zapobiegnięcia ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Amsparity.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek Amsparity można stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, jeżeli jest to bezwzględnie konieczne.

Badanie dotyczące ciąży nie wykazało wyższego ryzyka wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.

Lek Amsparity może być stosowany podczas karmienia piersią.

Jeśli pacjentka otrzymywała lek Amsparity w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom opieki zdrowotnej o przyjmowaniu o przyjmowaniu leku Amsparity w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Amsparity może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu leku Amsparity może wystąpić wrażenie wirowania pomieszczenia (zawroty głowy) i zaburzenia widzenia.

Lek Amsparity zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,16 mg polisorbátu 80 w każdej jednodawkowej ampułko-strzykawce o pojemności 0,8 ml, co odpowiada 0,2 mg/ml polisorbátu 80. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek Amsparity zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce 0,8 ml, co oznacza że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Amsparity

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Amsparity, jeśli zaistnieje taka potrzeba.

Lek Amsparity wstrzykuje się podskórnie.

Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów podczas stosowania leku Amsparity należy kontynuować leczenie metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Amsparity.

Jeśli podczas stosowania leku Amsparity w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumab raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Amsparity to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg lub powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Amsparity to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg lub powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą stosuje się dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg co drugi tydzień po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku Amsparity tak długo, jak zaleci to lekarz. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Amsparity to dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia kolejna dawka 20 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia kolejna dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych

Zwykle stosowany schemat dawkowania w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych to początkowa dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po upływie dwóch tygodni. Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała co najmniej 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) jako dawka początkowa, a następnie dawka 40 mg co drugi tydzień po upływie jednego tygodnia. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowa dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie dawka 40 mg co drugi tydzień po upływie dwóch tygodni. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po upływie dwóch tygodni, a następnie 40 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowa dawka 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg raz na tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowa dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie po dwóch tygodniach dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby).

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg na początku leczenia (w postaci czterech wstrzyknięć po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwóch wstrzyknięć po 40 mg w dwóch następujących po sobie dniach), następnie po dwóch tygodniach 80 mg (w postaci dwóch wstrzyknięć po 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 40 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie po upływie dwóch tygodni 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 80 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Zalecana dawka u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg (dwa wstrzyknięcia w ciągu jednej doby), a następnie dawka 40 mg podawana co drugi tydzień po tygodniu od podania dawki początkowej. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku Amsparity tak długo, jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku Amsparity można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Amsparity można również stosować jako jedyny lek.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dziecku dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity wynosi 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dziecku dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu wstrzykiwania leku Amsparity podano w „Instrukcji użycia” na końcu tej ulotki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Amsparity

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Amsparity częściej niż to zalecane należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą i poinformować o przyjęciu dawki większej niż wymagana. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Amsparity

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Amsparity, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Amsparity

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Amsparity należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Amsparity.

W przypadku pojawienia się któregośkolwiek poniższych objawów **należy pilnie wezwać pomoc medyczną**:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W przypadku pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów **należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza**:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, złe samopoczucie, rany, problemy stomatologiczne, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, uczucie osłabienia lub zmęczenia bądź kaszel;
- objawy ze strony układu nerwowego, na przykład mrowienie, drętwienie, podwójne widzenie lub osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych;
- objawy nowotworu złośliwego skóry, na przykład guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej u niż 1 na 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- ból brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból mięśni lub stawów.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 10 osób)

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelit (w tym zakażenie żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);

- zakażenia dróg rodnych;
- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;
- migrena;
- objawy ucisku korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg), tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania pomieszczenia);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak (zgrubiały obrzęk z zakrzepłą krwią);
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci u rąk i nóg;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki (nagromadzenie się płynu powodujące obrzmienie zmienionej chorobowo tkanki);
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- zakażenia oportunistyczne (nietypowe) (w tym gruźlica i inne zakażenia), które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie;
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);

- rak, w tym rak układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rodzaj raka skóry);
- zaburzenia układu odpornościowego, które mogą powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia (uszkodzenie nerwów);
- udar;
- podwójne widzenie;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyłę, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby (odkładanie się tłuszczu w komórkach wątroby);
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (choroba immunologiczna, obejmująca zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja jelita (przedziurawienie ściany jelita);
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (zagrożająca życiu reakcja z objawami grypopodobnymi i wysypką w postaci pęcherzy);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);
- zespół toczniopodobny;
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry);
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych;
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórą, której towarzyszy osłabienie mięśni);
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie powodują żadnych objawów i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbędnie często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny (próba wątrobową).

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Amsparity

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie / blistrze / pudełku tekturowym po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży) pojedynczą ampulko-strzykawkę z lekiem Amsparity można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) nie dłużej niż przez 30 dni (ampulko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Strzykawkę, która była przechowywana w temperaturze pokojowej po wyjęciu z lodówki, **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 30 dni lub wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie ponownie umieszczona w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampulko-strzykawki z lodówki oraz datę, po upływie której należy ją wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji, ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Amsparity

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, wersenian disodowy dwuwodny, L-metionina, polisorbát 80 i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Amsparity zawiera polisorbát 80” i „Lek Amsparity zawiera sól”).

Jak wygląda lek Amsparity w ampulko-strzykawce i co zawiera opakowanie

Lek Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Ampulko-strzykawka z lekiem Amsparity jest szklaną strzykawką zawierającą przezroczysty, bezbarwny do bardzo jasnobrązowego roztwór adalimumabu. Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 ampulko-strzykawek do podawania leku przez pacjenta oraz odpowiednio 2 (jeden dodatkowy), 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Amsparity może być dostępny w fiolce, ampulko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

lub

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Amsparity (adalimumab)

40 mg

Ampułko-strzykawka zawierająca pojedynczą dawkę, do wstrzykiwań podskórnych

Należy zachować tę ulotkę. Te instrukcje przedstawiają krok po kroku, jak przygotować i wykonać wstrzyknięcie. Ampułko-strzykawkę z lekiem Amsparity należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Ampułko-strzykawkę z lekiem Amsparity należy przechowywać w oryginalnym pudełku do momentu użycia w celu ochrony przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych.

W razie potrzeby, na przykład podczas podróży, ampułko-strzykawkę z lekiem Amsparity można przechowywać w temperaturze pokojowej do 30°C przez maksymalnie 30 dni.

Lek Amsparity, materiały potrzebne do wstrzykiwań i wszelkie inne leki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Lek Amsparity do wstrzykiwań występuje w postaci jednorazowej ampułko-strzykawki zawierającej pojedynczą dawkę leku.

Nie należy próbować wstrzykiwać leku Amsparity samodzielnie, dopóki pacjent nie przeczyta i nie zrozumie niniejszej Instrukcji użycia. Jeśli lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta zdecyduje, że lek Amsparity może być wstrzykiwany przez pacjenta lub jego opiekuna w domu, osoba, która będzie go podawała, powinna zostać przeszkolona w zakresie jego prawidłowego przygotowywania i wstrzykiwania.

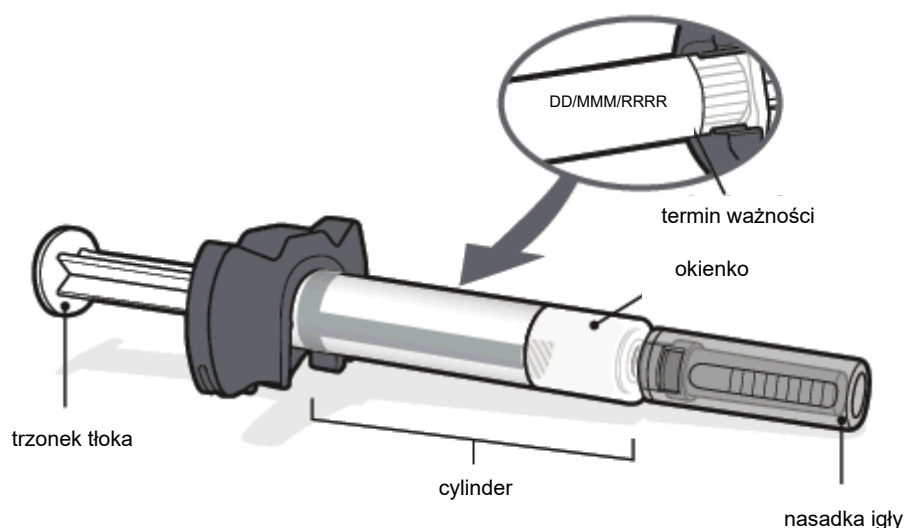
Należy również porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, aby upewnić się, że instrukcje dotyczące dawkowania leku Amsparity zostały prawidłowo zrozumiane. Aby pamiętać kiedy należy podać lek Amsparity, daty i godziny wstrzykiwania leku można oznaczyć z wyprzedzeniem w kalendarzu. W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących właściwego sposobu wstrzykiwania leku Amsparity należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Po odpowiednim przeszkoleniu lek Amsparity może być wstrzykiwany samodzielnie przez pacjenta albo opiekuna.

1. Materiały wymagane

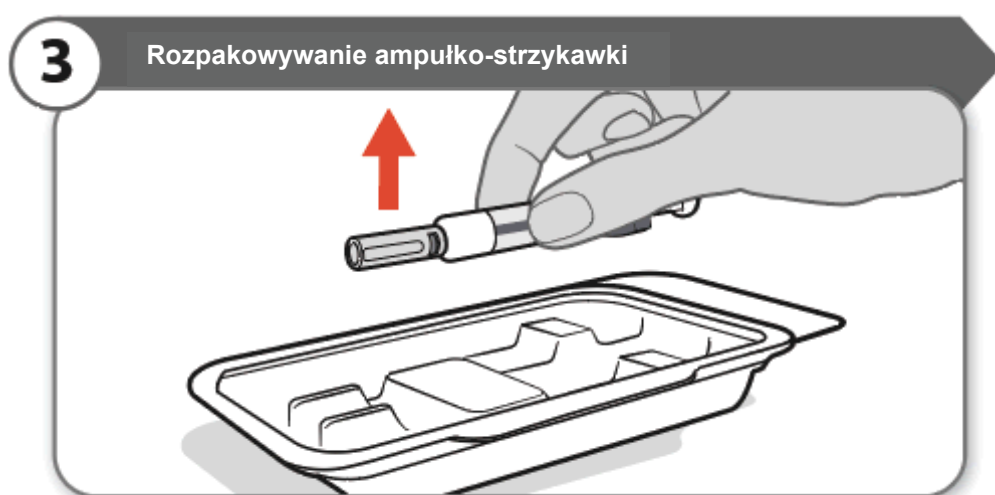
- Do wykonania każdego wstrzyknięcia leku Amsparity wymagane będą materiały przedstawione poniżej. Materiały te należy umieścić na czystej, płaskiej powierzchni.
 - 1 ampułko-strzykawka z lekiem Amsparity na tacce, w pudełku
 - 1 wacik nasączony alkoholem, w pudełku
 - 1 wacik bawełniany lub gazik (nie dołączono do opakowania leku Amsparity)
 - Odpowiedni pojemnik na ostre odpady medyczne (nie dołączono do opakowania leku Amsparity).

Ważne: W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących ampułko-strzykawki lub leku Amsparity należy porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.



2. Przygotowanie

- Pudełko z lekiem Amsparity wyjąć z lodówki.
- Otworzyć pudełko i wyjąć tackę zawierającą ampułko-strzykawkę.
- Sprawdzić pudełko i tackę; **nie** używać w przypadku:
 - upłynięcia terminu ważności
 - produkt był zamrażany lub odmrażany
 - produkt został upuszczony, nawet jeśli wygląda na nieuszkodzony
 - produkt przechowywano poza lodówką przez okres dłuższy niż 30 dni
 - produkt wygląda na uszkodzony
 - naruszono plomby na nowym opakowaniu.
- Jeśli zaistnieje którakolwiek z powyższych sytuacji, ampułko-strzykawkę należy wyrzucić w taki sam sposób, jak zużytą strzykawkę. Lek można wstrzyknąć wyłącznie za pomocą nowej ampułko-strzykawki.
- Umyć ręce mydłem i wodą, i dokładnie osuszyć.
W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leku należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.



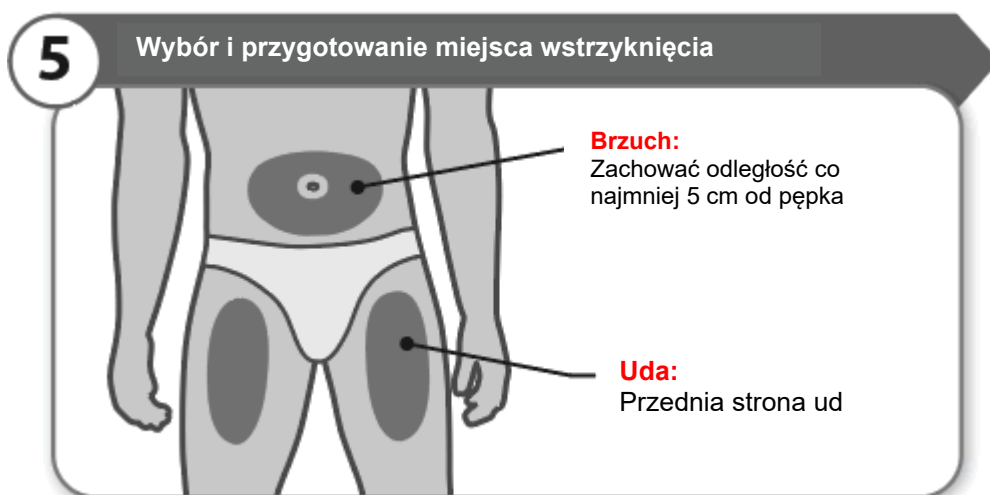
- Oderwać papierową osłonę z tacki.
- Wyjąć 1 ampułko-strzykawkę z tacki, a pudełko z niewykorzystanymi ampułko-strzykawkami włożyć z powrotem do lodówki.
- **Nie wolno** używać strzykawki, jeśli wygląda na uszkodzoną.
- Ampułko-strzykawkę można stosować bezpośrednio po wyjęciu z lodówki.

- Użycie ampulko-strzykawki ogrzanej do temperatury pokojowej zmniejsza uczucie pieczenia i dyskomfortu. Przed wykonaniem wstrzyknięcia ampulko-strzykawkę należy pozostawić w temperaturze pokojowej, z dala od bezpośredniego światła słonecznego, na 15 do 30 minut.
- **Nie** zdejmować nasadki igły z ampulko-strzykawki do momentu bezpośrednio poprzedzającego wykonanie wstrzyknięcia.

Zawsze należy trzymać ampulko-strzykawkę za cylinder strzykawki, aby zapobiec uszkodzeniu.

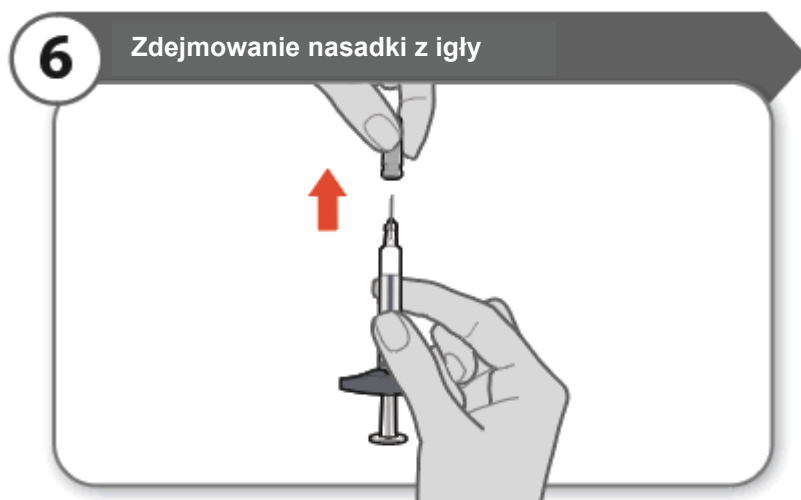


- Obejrzeć uważnie roztwór leku przez okienko.
 - Delikatnie przechylić ampulko-strzykawkę do przodu i do tyłu, aby sprawdzić lek.
 - **Nie należy** wstrząsać ampulko-strzykawką. Wstrząsanie może uszkodzić lek.
 - Upewnić się, że roztwór w ampulko-strzykawce jest przezroczysty i bezbarwny do jasnobrązowego, i nie zawiera żadnych drobinek ani cząstek. Obecność 1 lub więcej pęcherzyków powietrza w okienku jest zjawiskiem normalnym. **Nie należy** próbować usuwać pęcherzyków powietrza.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leku należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.



- Przy każdym wykonywaniu wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- **Nie należy** wstrzykiwać w obszarach kostnych ani w miejscach, gdzie skóra jest posiniaczona, zaczerwieniona, obolała (tkliwa) lub twarda. Unikać miejsc, w których występują blizny lub rozstępy.

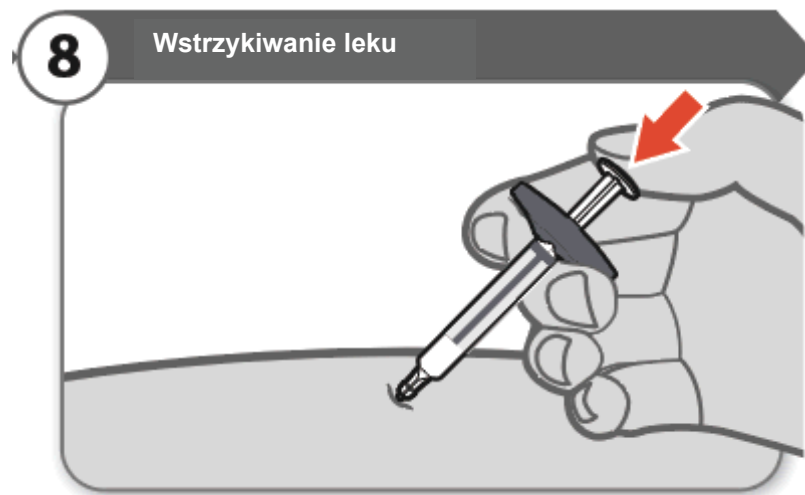
- U pacjentów z łuszczyką leku nie należy wstrzykiwać bezpośrednio na wypukłych, zgrubiałych, zaczerwienionych ani łuszczących się plamach lub zmianach na skórze.
- **Nie wolno** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.
- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Pozostawić miejsce wstrzyknięcia do wyschnięcia.



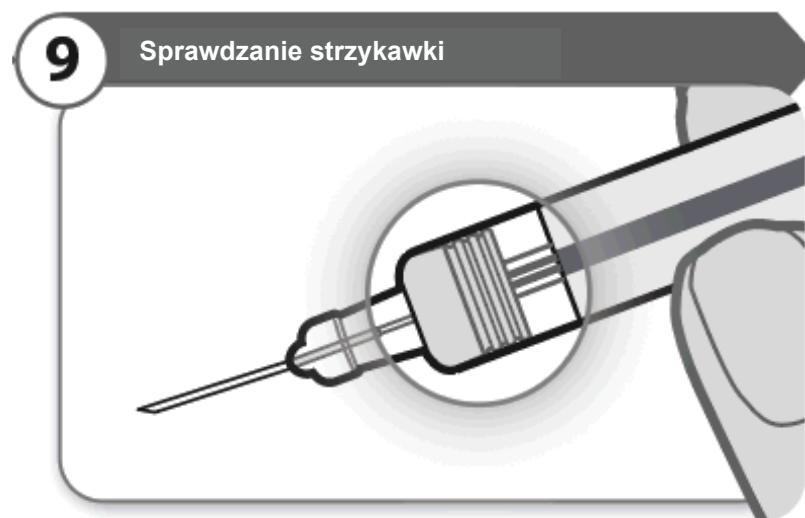
- Uchwycić ampulko-strzykawkę za cylinder strzykawki. Bezpośrednio przed wykonaniem wstrzyknięcia ostrożnie zdjąć nasadkę igły w linii prostej, trzymając ją z dala od siebie.
 - Po zdjęciu nasadki igły na końcu igły mogą być widoczne krople leku. Jest to normalne.
 - Wyrzucić nasadkę igły do pojemnika na ostre odpady medyczne.
- Uwaga:** Podczas obchodzenia się z ampulko-strzykawką należy zachować ostrożność, aby uniknąć przypadkowego skaleczenia igłą.



- Delikatnie ścisnąć fałd skóry w oczyszczonym miejscu wstrzyknięcia.
 - Wprowadzić igłę na całą głębokość pod skórę pod kątem 45 stopni, jak przedstawiono to na rysunku.
 - Po wprowadzeniu igły należy zwolnić ściśnięty fałd skóry.
- Ważne:** Nie należy wkławać igły ponownie pod skórę. Jeśli igła została już wkłuta pod skórę, a osoba wstrzykująca lek zmienia zdanie co do miejsca wstrzyknięcia, wówczas należy użyć nowej ampulko-strzykawki.



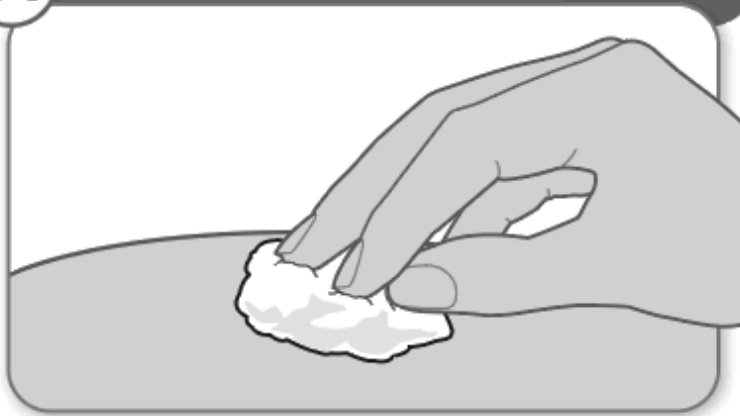
- Powoli i ze stałym naciskiem wciskać tłok do końca, aż cylinder strzykawki zostanie opróżniony. Podanie dawki zajmuje zwykle od 2 do 5 sekund.
Uwaga: Po całkowitym wciśnięciu tłoka zaleca się, aby trzymać strzykawkę nieruchomo pod skórą przez dodatkowe 5 sekund.
- Wyciągać igłę ze skóry pod tym samym kątem, pod jakim była wprowadzana.



- Upewnić się, że ampułko-strzykawka została całkowicie opróżniona.
- **Nigdy nie wolno wprowadzać igły ponownie.**
- **Nigdy nie wolno zakładać nasadki igły ponownie.**
Uwaga: Jeśli szary korek nie znajduje się w pozycji przedstawionej na rysunku, możliwe, że nie wstrzyknięto całej zawartości leku. Należy bezzwłocznie porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

10**Usuwanie zużytej strzykawki**

- Zużyta strzykawkę należy natychmiast wyrzucić zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty i zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi zdrowia i bezpieczeństwa.

11**Po wykonaniu wstrzyknięcia**

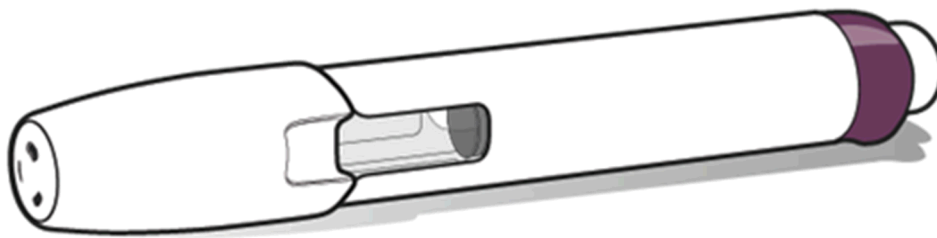
- Należy uważnie przyrzeć się miejscu wstrzyknięcia. Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia pojawiła się krew, można do miejsca wstrzyknięcia delikatnie przycisnąć na kilka sekund czysty wacik lub gazik.
- **Nie** trzeć miejsca wstrzyknięcia.

Uwaga: Wszelkie nieużyte strzykawki należy przechowywać w lodówce w oryginalnym pudełku.

Więcej informacji, patrz Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu adalimumab



Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaze pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem podawania leku Amsparity i w trakcie leczenia. „Kartę przypominającą dla pacjenta” należy nosić przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Amsparity i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amsparity
3. Jak stosować lek Amsparity
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Amsparity
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Amsparity i w jakim celu się go stosuje

Lek Amsparity zawiera substancję czynną, adalimumab — lek działający na układ odpornościowy (obronny) organizmu.

Lek Amsparity jest przeznaczony do stosowania w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- reumatoidalne zapalenie stawów
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- łuszczycowe zapalenie stawów
- łuszczyca
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
- choroba Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz
- nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka.

Substancja czynna leku Amsparity, adalimumab, jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem w organizmie.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które jest częścią układu odpornościowego (obronnego) i występuje na podwyższonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Poprzez przyłączenie do TNF α lek Amsparity blokuje jego działanie i zmniejsza proces zapalny w przebiegu tych chorób.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pacjenci mogą najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby takie, jak metotreksat. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjent otrzyma lek Amsparity w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek Amsparity można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Amsparity może spowolnić szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i przyczynić się do poprawy stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Amsparity stosuje się w połączeniu z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Amsparity.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, której pierwsze objawy często pojawiają się w dzieciństwie.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat. Pacjenci mogą najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjenci otrzymają lek Amsparity w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży jest chorobą zapalną stawów i miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Amsparity stosuje się w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci mogą najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli leki te nie będą wystarczająco skuteczne pacjenci otrzymają lek Amsparity w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

Lek Amsparity stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu tych chorób. Pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzymają najpierw inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjent otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów występującej choroby.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Amsparity może spowolnić szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i przyczynić się do poprawy stanu czynnościowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczone zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu ciężkiej przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leki stosowane miejscowo na skórę i fototerapie były nieskuteczne lub są nieodpowiednie.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną chorobą zapalną skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak fałdy podpiersiowe, pod pachami, na wewnętrznych powierzchniach ud, w fałdach pachwinowych i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Lek Amsparity może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjent otrzyma lek Amsparity.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych i dzieci w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymają najpierw inne leki. Jeśli pacjent nie będzie wykazywał wystarczająco dobrej odpowiedzi na te leki, otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mogą otrzymać najpierw inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjent otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych, dzieci i młodzieży

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek Amsparity działa, zmniejszając ten stan zapalny.

Lek Amsparity jest stosowany w leczeniu

- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W przypadku niewystarczającej skuteczności tych leków pacjent otrzyma lek Amsparity w celu zmniejszenia nasilenia objawów występującej choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amsparity

Kiedy nie stosować leku Amsparity

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica, posocznica (zakażenie krwi) lub inne zakażenia oportunistyczne (nietypowe zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego). Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład gorączka, rany, uczucie zmęczenia, problemy stomatologiczne (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości ciężka choroba serca (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Amsparity należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Ważne jest, aby pacjent i lekarz zapisali nazwę i numer serii przyjmowanego leku.

Reakcje alergiczne

- Jeśli pacjent ma reakcje alergiczne z objawami, takimi jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka, należy przerwać wstrzykiwanie leku Amsparity i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli pacjent ma zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Amsparity należy skonsultować się z lekarzem. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Amsparity może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko to może być większe, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie albo inne zakażenia oportunistyczne (wywoływane przez drobnoustroje zwykle niepowodujące zakażeń) i posocznica (zakażenie krwi). W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub problemy stomatologiczne. Lekarz może zalecić tymczasowe wstrzymanie stosowania leku Amsparity.

Gruźlica

- U pacjentów leczonych adalimumabem obserwowano przypadki gruźlicy, dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Amsparity lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „Karty przypominającej dla pacjenta”.
- Bardzo ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości.
- Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymywał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
- Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Podróże / nawracające zakażenia

- Jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, w których endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- Jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- Pacjent powinien zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Amsparity. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zakażenia, takie jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy stomatologiczne.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), choruje na zapalenie wątroby typu B lub uważa, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami wirusa HBV adalimumab może spowodować reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki osłabiające odpowiedź układu odpornościowego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Amsparity. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Amsparity. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zakażenia, takie jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy stomatologiczne.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Amsparity. Lekarz może zalecić tymczasowe przerwanie stosowania leku Amsparity.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwinie się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Amsparity lub kontynuować jego podawanie. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Szczepienia

- Niektóre szczepionki zawierają żywe, choć osłabione, postacie bakterii lub wirusów chorobotwórczych, które mogą spowodować wystąpienie zakażenia, i nie należy ich stosować w czasie stosowania leku Amsparity. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, o ile to możliwe, aby u dzieci przed rozpoczęciem leczenia lekiem Amsparity przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Jeśli kobieta otrzymuje lek Amsparity w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Amsparity w okresie ciąży, aby mogli zdecydować, kiedy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości ciężka choroba serca. Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Amsparity występuje łagodna niewydolność serca, musi być ona dokładnie monitorowana przez lekarza. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (n. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów może dojść do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwory

- U dorosłych i dzieci przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF α w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu ryzyko wystąpienia chłoniaka oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od

przeciętnego. U pacjentów przyjmujących lek Amsparity ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę oraz lek Amsparity, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

- Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Jeśli podczas leczenia lub po jego zakończeniu u pacjenta pojawią się nowe zmiany skórne lub jeśli istniejące zmiany na skórze lub obszary uszkodzeń zmieniają wygląd, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF α . Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF α jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach leczenie lekiem Amsparity może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią takie objawy jak, uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Amsparity a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Amsparity można przyjmować w połączeniu z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyną, hydroksychlorochiną, leflunomidem lub preparatami złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku Amsparity i leków zawierających substancje czynne takie jak anakinra lub abatacept, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. Jednoczesne stosowanie adalimumabu i innych antagonistów TNF oraz anakinry lub abataceptu nie jest zalecane ze względu na możliwe zwiększone ryzyko zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w celu zapobiegnięcia ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Amsparity.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek Amsparity można stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, jeżeli jest to bezwzględnie konieczne.

Badanie dotyczące ciąży nie wykazało wyższego ryzyka wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.

Lek Amsparity może być stosowany podczas karmienia piersią.

Jeśli pacjentka otrzymywała lek Amsparity w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom opieki zdrowotnej o przyjmowaniu o przyjmowaniu leku Amsparity w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Amsparity może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu leku Amsparity może wystąpić wrażenie wirowania pomieszczenia (zawroty głowy) i zaburzenia widzenia.

Lek Amsparity zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,16 mg polisorbátu 80 w każdym jednodawkowym wstrzykiwaczu o pojemności 0,8 ml, co odpowiada 0,2 mg/ml polisorbátu 80. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek Amsparity zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce 0,8 ml, co oznacza że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Amsparity

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Amsparity, jeśli zaistnieje taka potrzeba.

Lek Amsparity wstrzykuje się podskórnie.

Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów podczas stosowania leku Amsparity należy kontynuować leczenie metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Amsparity.

Jeśli podczas stosowania leku Amsparity w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumab raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Amsparity to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg lub powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci, młodzież i dorośli z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Amsparity to 20 mg co drugi tydzień.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg lub powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą stosuje się dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg co drugi tydzień po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku Amsparity tak długo, jak zaleci to lekarz. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg

Zalecana dawka leku Amsparity to dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia kolejna dawka 20 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia kolejna dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych

Zwykle stosowany schemat dawkowania w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych to początkowa dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkowanie 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała co najmniej 30 kg i powyżej

Zalecana dawka leku Amsparity to 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) jako dawka początkowa, a następnie dawka 40 mg co drugi tydzień po upływie jednego tygodnia. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg co drugi tydzień. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby) po upływie dwóch tygodni, a następnie 40 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg raz na tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowa dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie po dwóch tygodniach dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby).

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg na początku leczenia (w postaci czterech wstrzyknięć po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwóch wstrzyknięć po 40 mg w dwóch następujących po sobie dniach), następnie 80 mg (w postaci dwóch wstrzyknięć po 40 mg w ciągu jednej doby) po dwóch tygodniach, a następnie 40 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia tą dawką lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 40 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie po upływie dwóch tygodni 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.

Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat podczas przyjmowania dawki 80 mg co drugi tydzień, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką.

Dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Zalecana dawka u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg (dwa wstrzyknięcia w ciągu jednej doby), a następnie dawka 40 mg podawana co drugi tydzień po tygodniu od podania dawki początkowej. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku Amsparity tak długo, jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku Amsparity można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Amsparity można również stosować jako jedyny lek.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity wynosi 20 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dziecku dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej

Zwykle stosowana dawka leku Amsparity wynosi 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dziecku dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek Amsparity podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu wstrzykiwania leku Amsparity podano w „Instrukcji użycia” na końcu tej ulotki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Amsparity

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Amsparity częściej niż to zalecane należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą i poinformować o przyjęciu dawki większej niż wymagana. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Amsparity

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Amsparity, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Amsparity

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Amsparity należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Amsparity.

W przypadku pojawienia się któregośkolwiek poniższych objawów **należy pilnie wezwać pomoc medyczną**:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W przypadku pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów **należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza**:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, złe samopoczucie, rany, problemy stomatologiczne, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, uczucie osłabienia lub zmęczenia bądź kaszel;
- objawy ze strony układu nerwowego, na przykład mrowienie, drętwienie, podwójne widzenie lub osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych;
- objawy nowotworu złośliwego skóry, na przykład guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, błądź.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- ból brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból mięśni lub stawów.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelit (w tym zakażenie żołądka i jelit);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);

- zakażenia dróg rodnych;
- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;
- migrena;
- objawy ucisku korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg), tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania pomieszczenia);
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiak (zgrubiały obrzęk z zakrzepłą krwią);
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci u rąk i nóg;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki (nagromadzenie się płynu powodujące obrzmienie zmienionej chorobowo tkanki);
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- zakażenia oportunistyczne (nietypowe) (w tym gruźlica i inne zakażenia), które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie;
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);

- rak, w tym rak układu limfatycznego (chłoniak) i czerniak (rodzaj raka skóry);
- zaburzenia układu odpornościowego, które mogą powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia (uszkodzenie nerwów);
- udar;
- podwójne widzenie;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyłę, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby (odkładanie się tłuszczu w komórkach wątroby);
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (choroba immunologiczna, obejmująca zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja jelita (przedziurawienie ściany jelita);
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (zagrożająca życiu reakcja z objawami grypopodobnymi i wysypką w postaci pęcherzy);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);
- zespół toczniopodobny;
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry);
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych;
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórą, której towarzyszy osłabienie mięśni);
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie powodują żadnych objawów i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi;
- niskie stężenie potasu we krwi.

Niezbędnie często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny (próba wątrobową).

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Amsparity

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie / blistrze / pudełku tekturowym po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży) pojedynczy wstrzykiwacz z lekiem Amsparity można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) nie dłużej niż przez 30 dni (wstrzykiwacz należy chronić przed światłem). Wstrzykiwacz, który był przechowywany w temperaturze pokojowej po wyjęciu z lodówki, **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 30 dni lub wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie ponownie umieszczony w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwacza z lodówki oraz datę, po upływie której należy go wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Amsparity

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, wersenian disodowy dwuwodny, L-metionina, polisorbata 80 i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Amsparity zawiera polisorbata 80” i „Lek Amsparity zawiera sól”).

Jak wygląda lek Amsparity we wstrzykiwaczu i co zawiera opakowanie

Lek Amsparity 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Wstrzykiwacz z lekiem Amsparity zawiera przezroczysty, bezbarwny do bardzo jasnobrażowego roztwór adalimumabu.

Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 wstrzykiwaczy do podawania leku przez pacjenta oraz odpowiednio 2 (jeden dodatkowy), 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Amsparity może być dostępny w fiolce, ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

lub

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske

dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCJA UŻYCIA
Amsparity (adalimumab)
Wstrzykiwacz zawierający pojedynczą dawkę
40 mg
do wstrzykiwań podskórnych

Należy zachować tę ulotkę. Te instrukcje przedstawiają krok po kroku, jak przygotować i wykonać wstrzyknięcie. Wstrzykiwacz z lekiem Amsparity należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Wstrzykiwacz z lekiem Amsparity należy przechowywać w oryginalnym pudełku do momentu użycia w celu ochrony przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych.

W razie potrzeby, na przykład podczas podróży, wstrzykiwacz z lekiem Amsparity można przechowywać w temperaturze pokojowej do 30°C przez maksymalnie 30 dni.

Lek Amsparity, materiały potrzebne do wstrzykiwań i wszelkie inne leki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Lek Amsparity do wstrzykiwań występuje w postaci jednorazowego wstrzykiwacza zawierającego pojedynczą dawkę leku.

Nie należy próbować wstrzykiwać leku Amsparity samodzielnie, dopóki pacjent nie przeczyta i nie zrozumie niniejszej Instrukcji użycia. Jeśli lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta zdecyduje, że lek Amsparity może być wstrzykiwany przez pacjenta lub jego opiekuna w domu, osoba, która będzie go podawała, powinna zostać przeszkolona w zakresie jego prawidłowego przygotowywania i wstrzykiwania.

Należy również porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, aby upewnić się, że instrukcje dotyczące dawkowania leku Amsparity zostały prawidłowo zrozumiane. Aby pamiętać kiedy należy podać lek, daty i godziny wstrzykiwania leku można oznaczyć z wyprzedzeniem w kalendarzu.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących właściwego sposobu wstrzykiwania leku Amsparity należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Po odpowiednim przeszkoleniu lek Amsparity może być wstrzykiwany samodzielnie przez pacjenta albo opiekuna.

1. Wymagane materiały

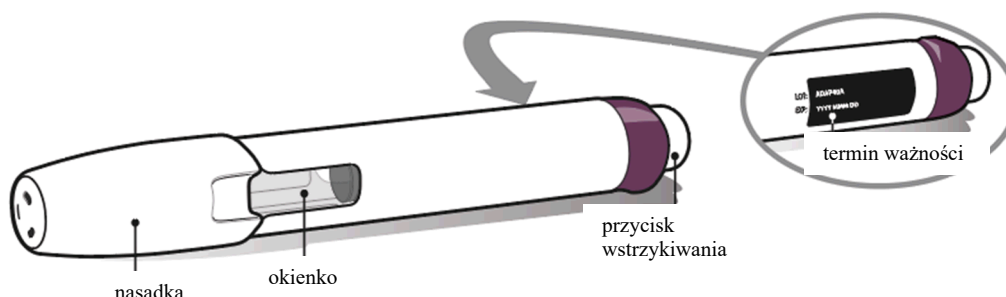
- Do wykonania każdego wstrzyknięcia leku Amsparity wymagane będą materiały przedstawione poniżej. Materiały te należy umieścić na czystej, płaskiej powierzchni.
 - 1 wstrzykiwacz z lekiem Amsparity, w opakowaniu
 - 1 wacik nasączony alkoholem, w opakowaniu
 - 1 wacik bawełniany lub gazik (nie dołączono do opakowania leku Amsparity)
 - Odpowiedni pojemnik na ostre odpady medyczne (nie dołączono do opakowania leku Amsparity).

Ważne: W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących wstrzykiwacza lub leku Amsparity należy porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

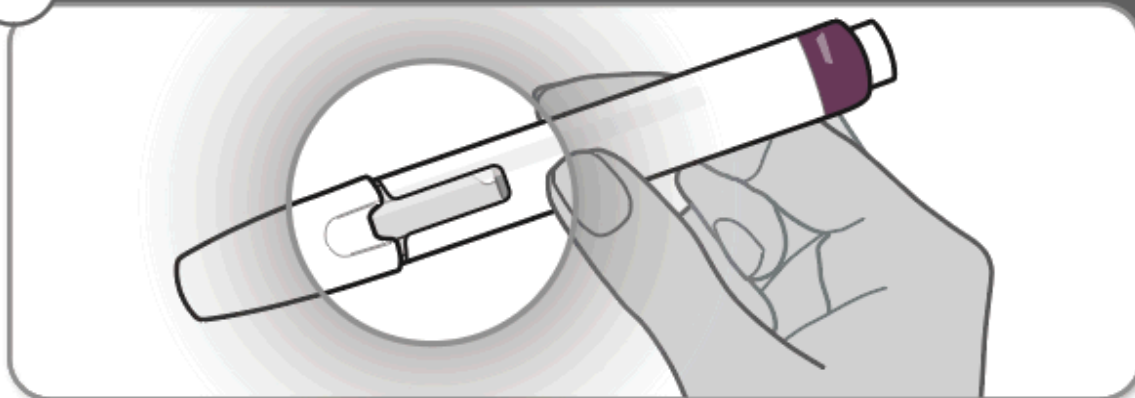
2. Przygotowanie

- Pudełko z lekiem Amsparity wyjąć z lodówki.
- Z opakowania wyjąć 1 wstrzykiwacz z lekiem Amsparity i wacik nasączony alkoholem. Wstrzykiwacz należy przechowywać z dala od bezpośredniego działania promieni słonecznych. Oryginalne opakowanie z nieużywanymi wstrzykiwaczami włożyć z powrotem do lodówki.
- Wstrzykiwacza **nie wolno** używać, jeżeli:
 - został upuszczony lub upuszczono pudełko ze wstrzykiwaczem, nawet jeśli wstrzykiwacz wygląda na nieuszkodzony
 - był zamrażany lub odmrażany
 - wydaje się być uszkodzony

- doszło do naruszenia plomb na nowym opakowaniu
- przechowywano go poza lodówką przez okres dłuższy niż 30 dni
- upłynął termin ważności.
- Jeśli zaistnieje którakolwiek z powyższych sytuacji, wstrzykiwacz należy wyrzucić w taki sam sposób, jak zużyty wstrzykiwacz. Lek można wstrzyknąć wyłącznie za pomocą nowego wstrzykiwacza.
- Wstrzykiwacz można stosować bezpośrednio z lodówki.
- Użycie wstrzykiwacza ogrzanego do temperatury pokojowej zmniejsza uczucie pieczenia i dyskomfortu. Przed wykonaniem wstrzyknięcia wstrzykiwacz należy pozostawić w temperaturze pokojowej, z dala od bezpośredniego światła słonecznego, na 15 do 30 minut.
- Umyć ręce mydłem i wodą i dokładnie osuszyć.
- Nasadki **nie należy** zdejmować do momentu bezpośrednio poprzedzającego wykonanie wstrzyknięcia.



3 Sprawdzanie leku



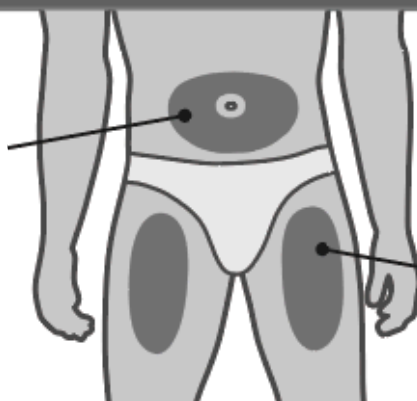
- Obejrzeć uważnie roztwór leku przez okienko.
- Delikatnie przechylić wstrzykiwacz do przodu i do tyłu, aby sprawdzić lek.
- **Nie należy** wstrząsać wstrzykiwacza. Wstrząsanie może uszkodzić lek.
- Upewnić się, że roztwór we wstrzykiwaczu jest przezroczysty i bezbarwny do bardzo jasnobrązowego, i nie zawiera żadnych drobinek ani cząstek. Obecność 1 lub więcej pęcherzyków powietrza w okienku jest zjawiskiem normalnym. **Nie należy** próbować usuwać pęcherzyków powietrza.
W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leku należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4

Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

Brzuch:

Zachować odległość co najmniej 5 cm od pępka

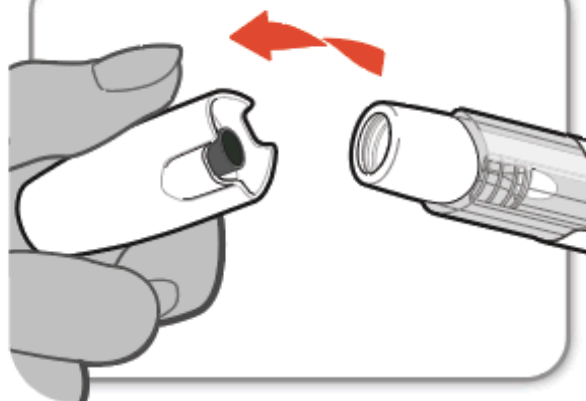
**Uda:**

Przednia strona ud

- Przy każdym wykonywaniu wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- **Nie należy** wstrzykiwać w obszarach kostnych ani w miejscach, gdzie skóra jest posiniaczona, zaczerwieniona, obolała (tkliwa) lub twarda. Unikać miejsc, w których występują blizny lub rozstępy.
 - U pacjentów z łuszczycą leku nie należy wstrzykiwać bezpośrednio na wypukłych, zgrubiałych, zaczerwienionych ani łuszczących się plamach lub zmianach na skórze.
- **Nie wolno** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.
- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Pozostawić miejsce wstrzyknięcia do wyschnięcia.

5

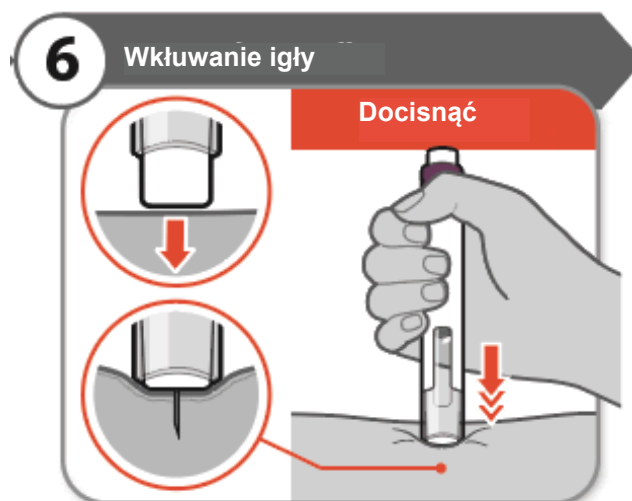
Zdejmowanie nasadki



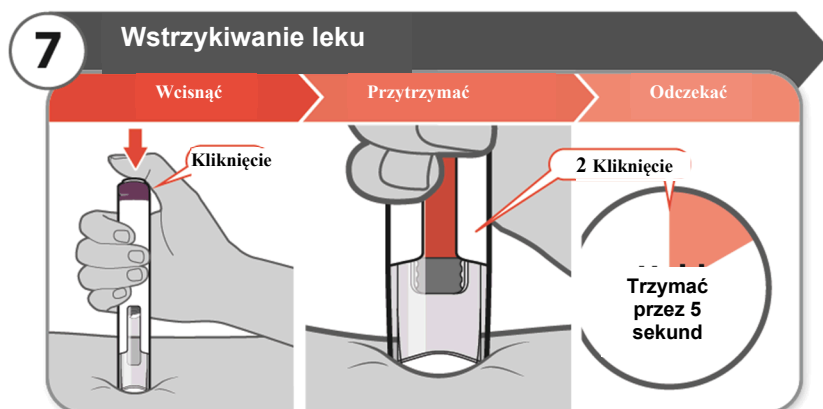
- Przekręcić i zdjąć nasadkę.
- Wyrzucić nasadkę do pojemnika na odpady ostre; nie będzie już więcej potrzebna.
- Po zdjęciu nasadki na igłę na końcu igły mogą być widoczne krople leku. Jest to normalne.

Uwaga: Podczas obchodzenia się ze wstrzykiwaczem należy zachować ostrożność, aby uniknąć przypadkowego skaleczenia igłą.

Uwaga: Po zdjęciu nasadki osłonka igły pozostaje wewnątrz.



- Zdecydowanym ruchem **docisnąć** wstrzykiwacz do skóry pod kątem 90 stopni, jak przedstawiono na rysunku.
Uwaga: Podczas dociskania wstrzykiwacza igła wprowadzana jest pod skórę. Przycisk wstrzykiwania odblokuje się po dociśnięciu wstrzykiwacza z zastosowaniem odpowiedniej siły.
- **Wstrzykiwacz należy przytrzymać dociśnięty do skóry aż do wykonywania kroku 8.**
Ważne: Nie należy wkłuwać igły ponownie pod skórę. Jeśli igła została już wkłuta pod skórę, a osoba wstrzykująca lek zmienia zdanie co do miejsca wstrzyknięcia, wówczas należy użyć nowego wstrzykiwacza.

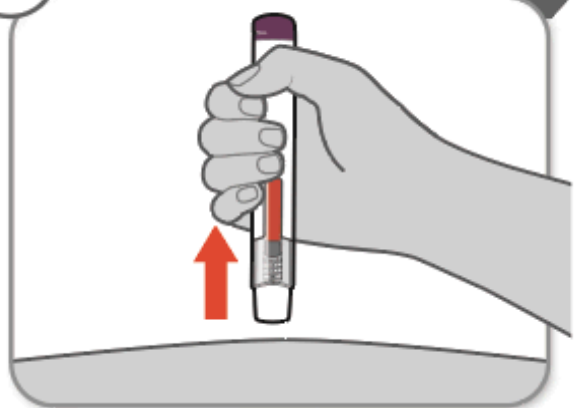


- **Wcisnąć** do końca przycisk wstrzykiwania, aż słyszalne będzie kliknięcie. Po rozpoczęciu wstrzykiwania można zdjąć palec z przycisku wstrzykiwania.
- Wstrzykiwacz należy stabilnie **przytrzymywać** przy skórze do momentu, aż w okienku przesunie się pomarańczowy wskaźnik. Podawanie dawki zazwyczaj trwa od 3 do 10 sekund.
- **Odczekać** dodatkowo co najmniej 5 sekund po drugim kliknięciu, aby umożliwić wchłonięcie leku.

Uwaga: Jeśli nie uda się wcisnąć przycisku wstrzykiwania dawki, oznacza to, że wstrzykiwacz nie jest dociskany wystarczająco mocno. W takim przypadku należy zdjąć palec z przycisku wstrzykiwania i docisnąć wstrzykiwacz bardziej do skóry. Następnie należy spróbować ponownie nacisnąć przycisk. Jeśli w dalszym ciągu będą występowały problemy, można spróbować rozciągnąć lub ścisnąć fałd skóry, dzięki czemu miejsce wstrzyknięcia będzie bardziej jędrne, co ułatwi naciśnięcie przycisku wstrzykiwania.

8

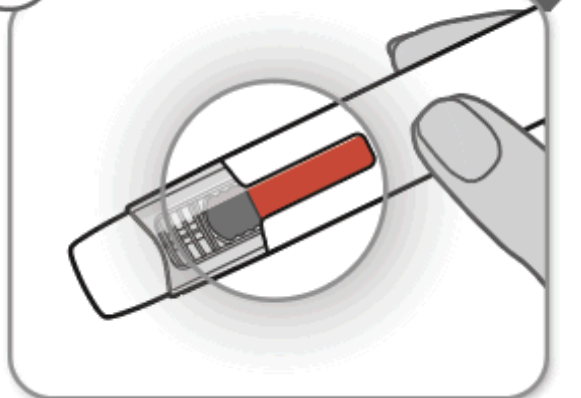
Wyjmowanie wstrzykiwacza



- **Wstrzykiwacz można wyjąć dopiero po odczekaniu co najmniej 5 sekund od drugiego kliknięcia.**
- Wstrzykiwacz zdjąć z powierzchni skóry.
Uwaga: Po zdjęciu wstrzykiwacza z powierzchni skóry igła zostanie automatycznie schowana.
- Jeśli po wstrzyknięciu na skórze pojawi się więcej niż niewielka kropla leku, podczas kolejnego wstrzykiwania należy odczekać nieco dłużej przed zdjęciem wstrzykiwacza z powierzchni skóry.

9

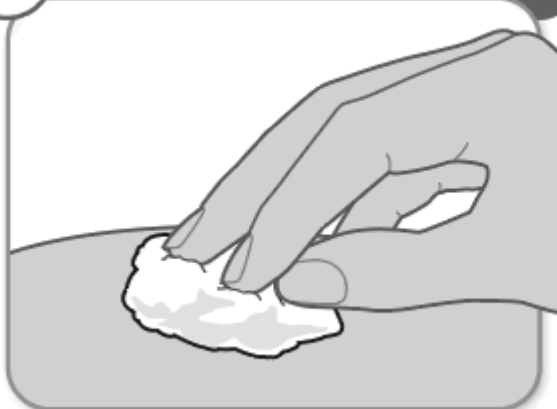
Sprawdzanie okienka



- W okienku powinien być widoczny pomarańczowy wskaźnik.
- Jeśli okienko nie zostało wypełnione przez pomarańczowy wskaźnik albo jeśli wygląda na to, że lek jest w dalszym ciągu wstrzykiwany, oznacza to, że nie wstrzyknięto pełnej dawki leku. Należy bezzwłocznie porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.
- **Nie wolno wstrzykiwać kolejnej dawki.**

10**Usuwanie zużytego wstrzykiwacza**

- Zużyty wstrzykiwacz należy natychmiast wyrzucić zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty i zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi zdrowia i bezpieczeństwa.

11**Po wykonaniu wstrzyknięcia**

- Należy uważnie przyjrzeć się miejscu wstrzyknięcia. Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia pojawiła się krew, można do miejsca wstrzyknięcia delikatnie przycisnąć na kilka sekund czysty wacik lub gazik.
- Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia.
Uwaga: Wszelkie nieużyte wstrzykiwacze należy przechowywać w lodówce w oryginalnym pudełku.

Więcej informacji, patrz Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta